

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-1921. — N° 153

LE
CITROSALICYLATE
DE
PIPÉRAZINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 14 Février 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre PÉLISSIER

Né, le 4 août 1894, à Lyon (Rhône),
Ancien Externe des Hôpitaux,
Interne de l'Hôpital Saint-Joseph.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Février 1921

LE
CITROSALICYLATE
DE
PIPÉRAZINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LÉPINE. DOYEN.
ROQUE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	BLERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.	FABRE
Clinique des maladies des enfants.	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	LÉPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie.	NOVÉ-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	FLORENCE (A.)

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,
Chimie minérale.	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE (G.)	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROQUE, *Président* ; CADE, *Assesseur* ;
MM. PIERY, et SARVONAT, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-1921. — N° 453

LE
CITROSALICYLATE
DE
PIPÉRAZINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 14 Février 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre PÉLISSIER

Né, le 4 août 1894, à Lyon (Rhône),
Ancien Externe des Hôpitaux,
Interne de l'Hôpital Saint-Joseph.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Février 1921



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES CAMARADES TUÉS A L'ENNEMI

AVANT-PROPOS

Nous tenons à remercier tout d'abord ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail. Le D^r SARVONAT, professeur agrégé, a bien voulu nous aider de ses conseils. Le D^r BOULUD, pharmacien en chef des hôpitaux, chef du laboratoire de la Clinique du professeur ROQUE, secondé par M^{lle} ANDRÉ, son aide de laboratoire, s'est chargé des dosages nombreux que nécessitait cette étude. Qu'ils soient assurés de notre bien vive reconnaissance.

MM. les D^{rs} ROUBIER, médecin des Hôpitaux, CRÉMIEUX et Joseph MARTIN, chefs de clinique, nous ont indiqué un certain nombre de malades, chez lesquels nous avons pu étudier le citrosalicylate de pipérazine. Nous les en remercions.

Nous n'aurions garde d'oublier tous nos maîtres des Hôpitaux qui ont contribué à notre formation professionnelle. Les cours de séméiologie que nous avons suivis chez le professeur TEISSIER, nous ont été d'un précieux secours pendant tout le cours de nos études. Dans les services du professeur VILLARD, chirurgien des Hôpitaux, des D^{rs} SAVY, CADE, BARJON, médecins

des Hôpitaux, nous avons bénéficié des enseignements recherchés de ces maîtres.

A l'hôpital Saint-Joseph, dans le service du D^r GOULLOUD, chirurgien en chef, où nous avons été interne pendant une année, nous avons pu profiter de la haute expérience de notre chef de service, toujours si bienveillant à notre égard. A lui et au D^r OLIVIER, chirurgien assistant, nous témoignons notre profonde reconnaissance.

A l'heure actuelle, nous avons l'honneur d'être l'interne du D^r CHABALIER, médecin en chef de l'hôpital Saint-Joseph. Nous nous efforçons de profiter de notre mieux de ses leçons. Qu'il veuille bien accepter nos très respectueux hommages.

Enfin, nous remercions sincèrement M. le professeur ROQUE, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

Très nombreux ont été les médicaments employés de tous temps contre la goutte et le rhumatisme. Lucien n'y fait-il pas déjà allusion dans son dialogue « Tragopodagra ». Tour à tour, le « remède des Caraïbes », les « pilules de Vic d'Azyr », « l'électuaire de Sydenham » eurent leur heure de célébrité. On s'adressa plus tard au mercure, à l'antimoine. Enfin, le colchique et le salicylate de soude passèrent pendant longtemps pour des médicaments spécifiques : « Le colchique est à la goutte ce que la quinine est au paludisme » a dit Ferré... « Le salicylate de soude est le meilleur remède de la goutte. » (G. Sée.)

Il s'agissait jusqu'alors uniquement de thérapeutique symptomatique. —

A l'heure actuelle, on voudrait surtout modifier le milieu propre au développement de la goutte, du rhumatisme, en un mot combattre l'uricémie.

Pour ce faire, les médicaments utilisés sont de deux ordres : les uns tendent à éviter, autant qu'il est possible, les précipitations uratiques; les autres, dissolvants de l'acide urique, forment avec lui des combinai-

sons solubles. MM. Florand et François, dans un ouvrage récent, ont établi nettement cette distinction.

C'est à l'étude d'un médicament appartenant au deuxième groupe, d'un dissolvant de l'acide urique, que nous avons consacré le sujet de cette thèse.

Aussi nous a-t-il paru nécessaire de rappeler dans un premier chapitre quelles étaient, d'après les données actuelles, les origines de l'acide urique, son mode de production, son état dans le sang. Nous étudierons ensuite les dissolvants de l'acide urique, en particulier le citrosalicylate de pipérazine, au point de vue chimique, physiologique et pharmacologique.

L'étude chimique de ce médicament nous permettra d'établir ensuite nos conclusions.

LE
CITROSALICYLATE
DE
PIPÉRAZINE

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

L'ACIDE URIQUE

SES ORIGINES

Pendant longtemps, on envisageait l'acide urique comme un déchet provenant d'une partie de l'urée qui aurait subi une oxydation moins complète. Lehmann écrivait en 1853, dans son *Traité de Chimie physiologique* : « L'acide urique est situé à un échelon au-dessous de l'urée. » On voyait dans l'acide urique un produit de la désintégration des albumines, un produit « vers l'urée ».

Horbaczewski (1889-1891) constate le premier que les nucléoprotéides, par leurs groupes puriques, produisaient l'acide urique. Dans une série d'expériences, on put démontrer que l'acide urique était un produit de la rétrogradation des nucléoprotéides des tissus.

A côté de cette source dite endogène, il faut aussi faire place à l'apport exogène fourni par certains ali-

ments riches en purines. Parmi ces aliments, la chair musculaire est le grand producteur d'acide urique, étant riche en purines préformées. Certains tissus riches en noyaux (ris de veau, pancréas) sont des sources de purines encore plus abondantes. Il est à noter, d'autre part, que le thé, le café et le cacao, bien que riches en purines, sont peu uricogènes.

MODE DE PRODUCTION

On sait que, *in vitro*, l'hydrolyse des acides nucléiques dédouble ces acides en leurs mononucléides constituants. Dans l'autolyse *in vivo*, le phénomène débute de la même manière. Il se continue par l'intervention d'une nucléase qui détache la purine en laissant le corps sucré lié encore à l'acide phosphorique. Puis, sous l'action d'une diastase « désaminante », l'adénine est transformée en hypoxanthine et la guanine en xanthine. Enfin, une autre diastase oxydante, la « xanthinoxydase », fait avec l'hypoxanthine de la xanthine, et avec celle-ci de l'acide urique.

Les agents de ces transformations sont bien des diastases. Chez l'homme, la diastase désaminante a été trouvée dans le foie, le muscle, le rein, la rate, le poumon. L'oxydase a pu être isolée du foie.

DESTINÉES ULTÉRIEURES

Chez l'homme, l'urine n'élimine à l'état d'acide urique qu'une fraction des purines ingérées. Or, on a cherché à expliquer cette disparition. Deux interpréta-

tions sont en présence. Les uns admettent avec Brugsch et Schittenhelm, Burian, que ce manquant a passé, lui aussi, par l'étape de l'acide urique et qu'il a été détruit ensuite avec production d'urée. L'acide urique de l'urine humaine ne serait donc qu'une différence entre l'acide réellement produit et l'acide détruit.

D'autres auteurs (Wiechowski, Siven, Hunter, Givens) prétendent que l'acide urique ne peut être modifié par l'organisme. Tout ou presque tout l'acide urique produit dans l'organisme serait éliminé par l'urine. La partie manquante se dégraderait sans passer par l'acide urique. C'est la théorie en faveur aujourd'hui.

L'acide urique représenterait donc chez l'homme le produit terminal du métabolisme des purines, c'est-à-dire un déchet que l'organisme ne simplifie pas davantage.

ÉTAT DANS LE SANG

A l'état normal il est généralement admis que l'acide urique sanguin se présente sous forme d'urate acide de sodium (Henderson et Spiro, Gudzent). Mais jusqu'alors il était très difficile de connaître la quantité exacte d'acide urique contenue dans le sang. Les procédés employés nécessitaient une trop grande quantité de sang (100 à 120 centimètres cubes) et ne fournissaient pas de donnée très précise. L'étude quantitative de l'acide urique du sang n'a été reprise que tout récemment à la suite des recherches de Folin et Denis. La méthode de dosage qu'ont employée ces

auteurs est simple. Elle est basée sur la coloration bleue que donne l'acide urique avec le réactif phosphotungstique.

Depuis plus d'un an, MM. Chauffard, Brodin et Grigaut poursuivent l'étude de l'acide urique dans le sang. Ils emploient la technique mise au point par Grigaut. Cette technique s'inspire des recherches de Folin et Denis, mais en diffère par le fait que la réaction avec l'acide phosphotungstique est pratiquée directement sur le filtrat de sang désalbuminé par l'acide trichloracétique. Dans le procédé de Folin et Denis, la réaction porte sur l'acide urique séparé sous forme de précipité argenticomagnésien. On évite ainsi la cause d'erreur due à la solubilité partielle de ce précipité, erreur qui, négligeable lorsqu'il s'agit de milieux relativement riches en acide urique, comme l'urine, devient très prononcée pour les milieux où l'acide urique est en quantité moindre, tel le sérum.

Cette méthode offre l'avantage d'être simple et précise. D'autre part, — et c'est ce qui permet les dosages répétés chez un même malade, — une faible quantité de sang suffit : 10 centimètres cubes environ. Toutes les recherches faites suivant cette méthode n'ont porté que sur le plasma ou le sérum, car la teneur des hématies en acide urique est toujours beaucoup plus élevée et les variations sont moins sensibles.

En suivant ces données, à l'état normal, le taux de l'acide urique par litre de plasma sanguin oscille entre 4 et 5 centigrammes. Il faut noter que ce chiffre est plus élevé que celui indiqué par les Américains : 2 à 3 centigrammes (Victor-C. Myers). Il faut expliquer

ce désaccord apparent par la différence de technique employée. En effet, les écarts entre ces chiffres correspondent exactement à la solubilité de l'urate d'argent et de magnésie dans l'eau et à l'erreur qu'entraîne cette solubilité.

A l'état pathologique, dans la goutte, la lithiasie rénale, le rôle pathogénique de l'acide urique est visiblement de premier ordre. Le sang présente une hyperuricémie marquée. H. Garrod l'avait démontré en 1848 de façon grossière par sa réaction du fil. A l'heure actuelle, les dosages précis faits dans le sang ont permis de déceler l'accumulation de l'acide urique chez les gouteux et les lithiasiques.

Voici du reste quelles sont les quantités d'acide urique trouvées dans le sang de treize malades gouteux par MM. Chauffard, Brodin et Grigaut :

Noms	Diagnostic	Acide urique — grammes
Des...	Goutte chronique	0,127
Bl...	Goutte aiguë	0,125
Mer...	Goutte chronique	0,122
Cos...	—	0,118
Dud...	—	0,118
Br...	—	0,110
Dup...	Goutte aiguë	0,100
Lam...	Goutte chronique	0,100
X...	—	0,100
Bo...	—	0,090
De L...	—	0,087
Mer...	—	0,078
Sal...	—	0,072

On voit, d'après ces chiffres, que l'acide urique est

toujours augmenté. La moyenne est environ de 0 gr. 10 par litre au lieu de 4 à 5 centigrammes.

On retrouve les mêmes résultats dans une série de 21 cas de lithiase ou de coliques néphétiques :

Noms	Diagnostic	Acide urique grammes
Wils.,	Coliques néphrétiques	0,131
Bel.,	—	0,069
Rou.,	Lithiase ancienne	0,102
Gar.,	—	0,096
Guin.,	—	0,095
Aug.,	—	0,091
Hus.,	Coliques néphrétiques	0,091
Ba.,	—	0,084
Is.,	—	0,082
Viol.,	—	0,082
Por.,	—	0,080
P.,	—	0,080
Bel.,	—	0,072
Lem.,	—	0,069
Gr.,	—	0,068
Mor.,	—	0,066
Ca.,	—	0,069
Min.,	—	0,066
Les.,	—	0,062
Lan.,	—	0,054
Dup.,	—	0,050

La moyenne d'acide urique par litre atteint donc encore 0 gr. 090 environ.

Donc, dans la goutte et la lithiase rénale, l'hyperuricémie est la règle. Quelle est la signification de cette hyperuricémie? Il semble que cette accumulation de l'acide urique soit due plus spécialement à une insuffisance des ferments nucléolytiques, les nucléases.

qui, nous l'avons vu, sont chargés de dédoubler l'acide nucléinique en ses éléments constitutants et de libérer les purines.

L'ACIDE URIQUE DANS L'URINE

On sait que, à l'état normal, on trouve dans l'urine des vingt-quatre heures, au cours du régime mixte habituel, 40 à 60 centigrammes d'acide urique. Ce produit existe en partie à l'état libre, en partie à l'état d'urates (de Na, K, NH^4).

Chez le *goutteux*, il faut étudier l'urine en dehors de l'accès et au moment de l'accès.

Dans le premier cas, l'élimination de l'acide urique se tient tantôt au-dessous du minimum physiologique, tantôt dans les limites normales. Les variations de l'excrétion urique sont en général très étendues.

Un peu avant l'accès (un à quatre jours), on observe souvent, mais non d'une façon constante, une diminution de l'acide urique de l'urine. Le jour de l'accès, l'excrétion monte brusquement, se maintient élevée pendant un à deux jours, rarement trois, puis diminue lentement et s'abaisse même au-dessous de la normale.

Voici un exemple dû à Brugsch :

	Acide urique en 24 heures — grammes
Au moment de l'accès	0,708
Intervalle de quatre jours. . . .	0,376
Autre accès (un jour)	0,618
Après l'accès	0,375

D'après ces données générales, on voit que l'acide

urique est retenu dans l'organisme chez les gouteux, les lithiasiques. Aussi comprend-on facilement que les traitements actuels s'emploient à éviter les précipitations uratiques ou à dissoudre l'acide urique.

Nous allons, dans le chapitre suivant, étudier les principaux dissolvants de l'acide urique en insistant assez longuement sur la pipérazine.

CHAPITRE II

LES DISSOLVANTS DE L'ACIDE URIQUE

On a essayé d'éliminer l'acide urique par des cures de lavage. Malgré la faible solubilité des urates dans l'eau, MM. Labbé et Furet prouvent que l'augmentation de l'excrétion urique ainsi obtenue n'est pas absolument négligeable.

Cette cure diurétique peut être instituée :

A l'aide d'eaux diurétiques faiblement minéralisées : Evian, Vittel, Contrexéville, Martigny, Thonon, Saint-Columban, etc.

A l'aide de tisanes de feuilles de frêne, de queues de cerise, de stigmates de maïs.

Mais l'élimination ainsi obtenue étant minime, on a cherché à accroître la solubilité de l'acide urique en introduisant dans le sang des substances capables de former avec lui des combinaisons solubles pouvant filtrer à travers le rein.

A la dose de quelques grammes par jour, pendant plusieurs jours, le *salicylate de soude* augmente l'élimination de l'acide urique de façon considérable

(Lécorché). Il prévient les attaques de goutte, empêche la formation d'ankyloses et fait disparaître les raidisseurs articulaires. Il facilite la résorption des dépôts uratiques.

Les sels de *lithine* ont été très vantés. Le *benzoate de lithine* dissout l'acide urique et est, de plus, diurétique (Garrod). Bouchard dit avoir vu disparaître, sous leur influence, des concrétions tophacées de la goutte; des mensurations régulières prouvaient la disparition graduelle des amas formés par ces concrétions. Lécorché a été moins heureux dans des cas analogues.

L'*urotropine* a l'inconvénient d'être, parfois, assez mal supportée par l'estomac, au cours de l'uricémie (Manquat).

L'*acide thyminique* (solurol) semble posséder sur l'acide urique une action dissolvante *in vitro* et *in vivo*. Il apparaît comme une poudre jaune brun, hygrométrique, presque inodore, de saveur faible et comme alimentaire, soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool. Les résultats chimiques sont encourageants. Chez les gouteux, Schmoll, Fermer, Duhamel ont vu l'excrétion urique augmenter sous l'influence de l'acide thyminique. D'après Fermer, l'acide thyminique empêche la formation de l'acide urique libre dans le sérum et son dépôt dans les tissus et les articulations.

L'*atophan* (acide phénylquinolique carbonique) augmente, lui aussi, l'élimination urique.

La *lysidine* ou méthylxalidine forme un urate très soluble.

Le *citrate de soude* faciliterait la disparition de

l'acide urique, à titre d'alcalin, ou même en diminuerait la formation, suivant Stadelmann, si la dose de l'alcalin est suffisante. Le résultat des analyses n'est point probant : His n'a observé aucune modification de l'excrétion urique chez les gouteux et Leber n'a vu d'augmentation de l'excrétion urique que par voie intestinale.

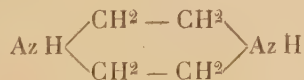
Le *citron* lui-même a été employé dans le traitement de la goutte et du rhumatisme (Klemperer, Netter). La « cure » était de 6 à 30 citrons.

Nous citerons encore la *citrarine* ou méthylène citrate acide de sodium. Ce médicament donnerait naissance dans l'organisme à de l'acide diformaldéhyde-urique qui serait dix fois plus soluble que l'acide urique. A cette action se joindrait celle du citrate de soude. Il serait, en outre, diurétique.

LA PIPÉRAZINE

Nous nous arrêterons beaucoup plus longuement sur ce dissolvant, puisqu'il est le principal constituant du médicament que nous étudions dans cette thèse.

La pipérazine ou diéthylène diamine, de formule :



a été obtenue pour la première fois par Cloëz, en faisant réagir l'ammoniaque sur le bromure d'éthylène. A sa naissance, le nouveau produit ne fut pas étudié.

En 1878, Schreiner avait retiré du liquide testiculaire la spermine C^2H^5Az , base organique, apparaissant sous forme de cristaux. On identifia la pipérazine à ce corps. En réalité, la pipérazine diffère chimiquement de la spermine (Schmidt). Les essais thérapeutiques ont confirmé cette distinction (Bardet).

Dans les maladies mentales, la pipérazine a été essayée par Schultze et Peretti (1891). Ces auteurs injectèrent sous la peau d'abord 0 gr. 02, mais l'injection éveillait une vive douleur qui durait trois quarts d'heure. Ensuite apparaissait une tuméfaction qui disparaissait au bout de deux heures. La région où avait été faite l'injection restait douloureuse pendant un jour. Jamais Schultze et Peretti n'ont pu dépasser la dose de 0 gr. 10 par jour. Ils n'ont pas vu de modification au sphygmogramme, pas d'action sur la diurèse ou l'albuminurie (dans un cas de néphrite). Les essais au dynamomètre ont été répétés plusieurs jours sur seize sujets. Une fois seulement (chez un alcoolique maniaque) on nota une augmentation de la force musculaire. Quelques sujets parurent améliorés par le traitement, mais des injections quelconques faisaient le même effet.

Umpfenbach a essayé dans les maladies mentales la pipérazine et son chlorhydrate jusqu'à 0 gr. 50 par la bouche et 0 gr. 30 en injection. Il constata qu'elle n'avait aucun effet sur l'appétit, l'état général, la température, le pouls, la menstruation, les affections nerveuses et mentales.

1. ACTION DISSOLVANTE

a) **In vitro.** — La propriété la plus remarquable de la pipérazine est sa réaction en présence de l'acide urique, des concrétions uratiques et des tophus goutteux. Les expériences ont été faites, d'une part, en Allemagne, par Biesenthal, avec des solutions de pipérazine dans l'eau; d'autre part, en Angleterre, par Gordon, avec des solutions de pipérazine dans l'uriné. Ces auteurs ont comparé le pouvoir dissolvant de la pipérazine avec celui des autres substances réputées lithontriptiques et sont arrivés à des résultats presque identiques.

En *solution aqueuse*, la pipérazine associée à l'acide urique donne toujours naissance à l'urate neutre de pipérazine, facilement soluble. Si l'on ajoute de l'acide urique à une solution de pipérazine, on observe une dissolution qui est instantanée; elle se fait même à froid. Si l'on continue à ajouter de l'acide urique de façon à dépasser la quantité nécessaire à la production d'un sel neutre, on ne voit pas se précipiter de sel acide. L'acide urique reste en suspension dans la solution d'urate neutre de pipérazine. Un grand excès d'acide urique et le chauffage ne modifient pas ces conditions. La solubilité du sel neutre est très marquée, car on peut faire des solutions aqueuses au 1/50^e.

La pipérazine forme avec l'acide urique des sels qui sont toujours des sels neutres et dont la solubilité dépasse celle des autres sels connus.

Vicario (*Bulletin général de Thérapeutique*, 1901) donne les chiffres suivants :

1 gramme d'urate neutre de :

Ca	se dissout à 18° dans 1.428 parties d'eau, à 37°, dans 1.353	
Li	— — 66	— 48
K	— — 43	— 39
Na	— — 59	— 35

1 gramme d'urate acide :

Na	— — 1.136	— 581
Ca	— — 571	— 487
Lit	— — 388	— 362
K	— — 666	— 345
Propylamise	— 350	— 234
Ethylènedianine	— 192	— 141
Formine	— 158	— 45
Pipérazine	— 45	— 44
Lyzidine	— 24	— 17
Diméthylpipérazine	— 18	— 16

Bock trouve des chiffres du même ordre pour la pipérazine. L'urate de pipérazine est plus diffusible que celui de sodium neutre (166 parties contre 132, Biesenthal et Schmidt). Stevens et May trouvent une action nette pour dissoudre l'acide urique à froid et pour en provoquer la destruction. Cette action est ralentie par la présence des sels neutres.

Parmi les bases organiques, si l'on ajoute à la pipérazine de l'acide urique, ce dernier sera dissous au début si la solution est diluée, mais seulement tant que la quantité d'acide nécessaire à la formation d'un sel neutre n'a pas été dépassée. Si l'on ajoute un excès d'acide, il se forme de suite un précipité épais d'un sel acide, et le liquide filtré ne contient plus que des traces d'acide urique.

En solution dans l'urine (Gordon), la pipérazine

dissout l'acide urique. Les solutions concentrées agissent plus rapidement, mais cette action n'est pas proportionnelle à la concentration. Les solutions à 1 pour 100 montrent déjà un pouvoir dissolvant net. La pipérazine est plus active que le borax ou le citrate de lithine. Le carbonate de soude ou le citrate de potasse sont très peu actifs.

Mendelhsen prétend, au contraire, que le pouvoir dissolvant de la pipérazine est très diminué au contact de l'urine, soit acide, soit alcaline. L'urine émise après ingestion de 1 gramme à 2 gr. 50 de pipérazine ne dissout pas l'acide urique cristallisé, affirme Mendelhsen. L'addition d'urine ferait disparaître le pouvoir dissolvant de la pipérazine vis-à-vis de l'acide urique. L'addition de 5 centimètres cubes d'urine à 100 centimètres cubes de pipérazine à 1 pour 100 diminue ce pouvoir des deux tiers; l'addition de 60 centimètres cubes d'urine à 40 centimètres cubes de solution le fait disparaître. Il en est de même, du reste, des autres dissolvants (carbonate de soude, carbonate de lithine).

Biesenthal ne croit pas que des expériences de ce genre, faites sur des urines saines, provenant de sujets sains, puissent avoir une grande valeur démonstrative.

Ortowski trouve, du reste, que l'urine additionnée de pipérazine, soit directement, soit par ingestion, possède un pouvoir dissolvant supérieur à tous les autres, sauf la lysidine.

La pipérazine dissout également *les concrétions uratiques*; son action s'exerce aussi bien sur les calculs composites (urates et oxalates, phosphates) que sur les calculs d'acide urique.

Ces derniers se dissolvent avec la plus grande facilité dans un liquide contenant de la pipérazine.

Voici les procédés de Biesenthal et Schmidt pour étudier la désagrégation des calculs uratiques.

Ils placent les calculs dans une éprouvette dont le fond est percé de nombreux petits trous ; le tout est suspendu dans une solution au millième de pipérazine, à la température du sang. Le calcul est attaqué de suite : de chaque petit trou, on voit sourdre un liquide épais, jaunâtre, formé par l'urate de pipérazine, et qui descend au fond du récipient. On obtient ainsi parfois, comme résidu dans l'éprouvette, une coque extrêmement mince, à condition d'éviter toute secousse pendant la dissolution.

Pour démontrer combien est grand le pouvoir dissolvant de la pipérazine, Biesenthal et Schmidt ont étudié comparativement l'action de cette même pipérazine et celle des autres médicaments, tels que la soude, la lithine, le borax, sur un calcul très dur et formé de couches concentriques d'acide urique, ils ont enlevé à la scie deux morceaux cubiques aussi égaux que possible en poids. Ils ont suspendu chaque morceau dans des solutions (à la température du sang) de pipérazine, de carbonate, de lithine, de carbonate de soude. Ils ont placé, d'autre part, un fragment du même calcul dans une solution de borax à 1 pour 100.

Voici les résultats obtenus par ces auteurs :

Solution de pipérazine :

Après six heures : 0 gr. 160 dissous.

Solution jaunâtre.

Substance organique dissoute.

Solution de carbonate de Li :

Après quarante-huit heures : 0 gr. 186 dissous.

Reste charpente solide.

Solution de carbonate de Na :

Après quarante-huit heures : 0 gr. 150 dissous.

Le calcul est resté dur et coloré comme auparavant.

Solution de borax :

Après vingt heures : 0 gr. 280 dissous.

La charpente reste solide.

La solution est incolore.

La pipérazine, dit Gordon, est donc une substance qui, en solution de 1 pour 100, a la propriété de dissoudre les calculs d'acide urique, de désagréger et de rendre molles et pulpeuses les parties non dissoutes.

Fawcett a employé l'urine des vingt-quatre heures recueillie après ingestion de 1 gramme de pipérazine durant quinze jours, et l'a fait couler en vingt-quatre heures sur un calcul placé au bain-marie. Cette urine n'a aucune action dissolvante. Il en est de même de la solution à 1 pour 100 même après plusieurs jours de contact. Les résultats différents obtenus par Gordon s'expliquent par le fait qu'il opérait sur l'acide urique pulvérisé.

L'action dissolvante de la pipérazine sur les *calculs composites* présentant des couches alternatives d'urates et d'oxalates ou de phosphates de chaux est controversée. Bardet a abandonné pendant des semaines dans une solution de pipérazine un calcul compode, sans noter d'action dissolvante. D'autres auteurs, renouvelant cette expérience, n'ont pas obtenu de

Sérum de bœuf	+	pipéridine à 1 pour 1.000.	.	4,7
—	+	urotropine	—	4,5
—	+	lysidine	—	1,9
—	+	sérum	—	1

D'après toutes ces expériences, on voit donc que la pipérazine possède *in vitro* la propriété de dissoudre de très grandes quantités d'acide urique, et qu'elle dissout les substances organiques qui servent de ciment aux calculs.

b) Action de la pipérazine in vivo. — La pipérazine a été expérimentée *chez l'animal*.

Sur la poule traitée par le chromate de potasse et rendue artificiellement goutteuse, Meissl, après avoir expérimenté sur quatre-vingts sujets, conclut que la pipérazine dissout les dépôts uratiques, mieux que ne le font la lithine, le borate de soude, le phosphate de soude.

Biesenthal a repris les mêmes recherches sur la poule et le pigeon. L'ingestion de 0 gr. 10 de pipérazine donne 82 pour 100 de succès; les autres dissolvants (carbonate de lithine, phosphate de soude, borax) sont sans action. Mordhorst obtient les mêmes résultats en donnant 0 gr. 50 de pipérazine à la poule, 0 gr. 20 à 0 gr. 50 au pigeon (ce qui correspond sensiblement à 30 à 50 chez l'homme.) Ortowski a eu des succès chez le pigeon.

Fawcett n'observe pas d'action marquée sur la poule goutteuse. Du reste, l'action du chromate de potasse est elle-même bien irrégulière.

Waucomont rend la poule goutteuse par l'alimenta-

tion carnée. La pipérazine n'aurait aucune influence sur l'élimination uratique.

Mendelhson ne croit pas pouvoir assimiler d'une façon générale les concrétions uratiques qui se forment quand le rein des oiseaux est altéré par l'acide chronique, avec la goutte de l'homme. D'autre part, il ne croit pas que la pipérazine soit active dans tous les cas chez le pigeon.

Quels sont les résultats observés *chez l'homme* ?

Chez des *lithiasiques*, Bardet a constaté la disparition de dépôts uratiques abondants, sous l'action de la pipérazine (0 gr. 40 à 0 gr. 60) en même temps qu'augmentait le taux des urates solubles.

Un de ces malades prit, en six jours, 5 grammes de pipérazine. Il évacua rapidement, à la suite de cette médication, un grand nombre de petits graviers, et déclara que l'expulsion avait été beaucoup plus rapide que d'habitude.

Henbach et Kuh ont eu l'occasion d'observer deux cas où la pipérazine fut employée pour dissoudre des concrétions uratiques rénales. Pfeiffer, Biesenthal rapportent des observations où la pipérazine a été absolument remarquable dans tous les cas de lithiase. Attaix publie dans sa thèse une observation où il a pu obtenir la dissolution de calculs vésicaux, en se servant de solutions de pipérazine à 10 pour 100 en lavages intravésicaux.

Brik donne 1 à 7 grammes de pipérazine en solution aqueuse à dix cas de diathèse urique (lithiase, diabète et uricémie, uricémie). Dans tous les cas, les symptômes urinaires se sont améliorés et l'état général aussi. Les

urines des lithiasiques s'éclaircissent d'abord, puis se chargèrent de sable provenant de l'effritement des calculs. Brik conclut que la pipérazine est très supérieure aux autres dissolvants de l'acide urique, elle est bien tolérée, n'est pas irritante localement, n'alcalinise pas l'urine et ne fait pas précipiter les phosphates. C'est, pour lui, le meilleur médicament à utiliser contre la dyscrasie urique et ses accidents. Brik ne croit pas cependant que la pipérazine puisse dissoudre les gros calculs vésicaux. Elle dissout les petits calculs, surtout s'il y a un écoulement continu de solution de pipérazine, comme c'est le cas dans le rein.

Dans les tophi, la pipérazine a été utilisée en solution à 1 pour 10. On a aussi appliqué sur les lésions tophacées la solution suivante :

Pipérazine	1 à 2 gr.
Alcool	20 —
Eau.	80 —

Bardet a soigné, au moyen de la pipérazine, deux malades, pendant un accès de *goutte*. En injection hypodermique (0 gr. 20 par jour), la pipérazine a produit une diminution rapide du gonflement et de la douleur, avec augmentation dans les urines de la teneur en acide urique dissous. Schweninger a traité cent cinquante cas aigus. Les résultats obtenus ont été rapides, tant au point de vue soulagement que disparition des phénomènes inflammatoires : rougeur et gonflement.

Dans trente cas aigus, Biesenthal a obtenu des effets similaires.

Heermann soulage des rhumatisants et des gouteux

avec des doses de 0 gr. 50 à 1 gramme pendant quelques jours. Un insuccès qui se produisit chez un goutteux peut s'expliquer par ce fait que le malade avait pris son médicament en une seule fois. Quelques années plus tard, le même auteur publie trois nouveaux cas de goutte où la pipérazine (1 à 2 grammes) a coupé et prévenu les accès.

Fearnly regarde, lui aussi, la pipérazine comme un bon remède, mais à condition de l'employer longtemps. Elle agit bien chez les gens âgés, associée aux bains sulfureux. Il cite deux cas de guérison, dont l'une n'était définitive que si le malade continuait à prendre de la pipérazine.

La pipérazine n'a pas été utilisée seulement dans la goutte et le rhumatisme. Biesenthal et Schmidt l'ont employée dans une cystite catarrhale et dans une cystite blennorrhagique. Schmey (cité par Attaix) la donne à l'intérieur dans la cystite aiguë et dans le catarrhe vésical des prostatiques (1 gramme par jour). Dans deux cas de lumbago, Henbach injecte quatre fois par jour 0 gr. 05 de pipérazine en solution à 2 pour 100, les douleurs s'améliorent en quelques jours. Hildebrandt recommande la pipérazine contre le diabète, prise une demi-heure avant le repas, en ayant soin de neutraliser le suc gastrique.

Passons maintenant en revue les *objections* faites au traitement par la pipérazine.

Mordhorst n'obtient pas de résultats supérieurs à ceux du traitement par les eaux minérales. Sur onze goutteux, Mordhorst n'a eu aucun résultat, alors que les eaux alcalines ont suffi à faire disparaître les dépôts

et les douleurs. Il faut noter que toutes les expériences *in vitro* ont été faites avec des solutions de pipérazine voisines de 1 pour 100, tandis qu'il est bien difficile de dépasser dans le sang une teneur de 0,0125 pour 100 et encore se fait-il un partage de la base entre les divers acides.

J. Tyson (1893) renonce à la pipérazine qu'il considère comme inefficace. Fawcett (Guy's hôpital, 1895) n'obtient aucun résultat dans la goutte, soit sur la douleur, soit sur l'acide urique. Il a donné dans six cas 1 gr. 50 à 2 grammes par jour, et deux fois il a vu des douleurs abdominales. Pour lui, la pipérazine est, en somme, un médicament coûteux et inefficace.

Nous avons vu ce que Biesenthal pense de ces objections. Il persiste à croire, en s'appuyant sur les données cliniques, que la pipérazine est un bon médicament. Il cite des observations probantes de Pfeiffer, Herget, Ritter, Valmer.

2° ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA PIPÉRAZINE

a) **Absorption et élimination.** — La pipérazine apparaît en grande partie dans l'urine (Biesenthal). Gordon en retrouve 0 gr. 30 après ingestion de 2 grammes. Pour la caractériser, on ajoute à 10 centimètres cubes d'urine quelques gouttes de lessive de soude concentrée et l'on chauffe quelques instants. Quand il s'est formé un précipité floconneux, on filtre et l'on élimine ainsi les phosphates. On acidule le filtrat avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique, puis on ajoute la solution biiodurée de potassium et

de bismuth. Il se forme un précipité louche, amorphe, qui ne renferme pas de pipérazine. On chauffe pendant quelques instants à 50 degrés, puis on refroidit rapidement et on filtre. Après que l'on a agité, il se dépose au bord du vase une poudre rouge fine qui se présente à l'examen microscopique sous forme d'agrégat d'étoiles caractéristiques.

S'il arrive parfois que la quantité de pipérazine soit trop minime pour être décelée de cette façon, il faut avoir recours à une autre méthode, qui est la suivante : on acidule l'urine et on évapore. Le résidu brun est mélangé au mortier avec de la soude caustique, ce qui provoque un dégagement d'ammoniaque par suite de la décomposition de l'urée. On mélange alors la masse pâteuse ainsi obtenue avec un poids égal de sable, puis on distille en adaptant au ballon un appareil réfrigérant. On chauffe rapidement le produit de la distillation pour chasser l'ammoniaque. On filtre, on acidule à l'acide chlorhydrique, et finalement on essaie le liquide par la solution biiodurée de bismuth et de potassium.

En solution dans l'urine, la pipérazine précipite par l'acide picrique.

La pipérazine circule probablement dans l'organisme à l'état de carbonate. Après ingestion de 3 grammes, l'élimination commence chez l'homme au bout d'une heure et demie et dure quatre jours (Attaix). Chez le lapin, à la dose de 0 gr. 50 à 1 gramme, la pipérazine apparaît au bout de quatre heures (Klipp). Biesenthal, après ingestion de 5 grammes, trouve que l'élimination s'étend du premier au sixième jour. Après injection de

0 gr. 30 de carbonate chez le lapin, la pipérazine apparaît au bout d'une heure et demie.

Henbach a ingéré lui-même 1 gramme à 2 gr. 50 de pipérazine : la réaction de l'urine, sa teneur en phosphates ou en nitrates ne se modifient pas. Le volume augmente légèrement, la quantité d'acide urique varie dans des proportions insignifiantes.

Noynihoff conclut que la pipérazine augmente la diurèse, éclaircit l'urine et fait diminuer son acidité. L'urée et l'acide urique diminuent. Nitzbach a observé lui aussi l'augmentation de la diurèse, la diminution de la densité et de l'acidité des urines.

b) Toxicité. — La pipérazine se montre peu toxique, d'une manière générale.

Biesenthal donne en général 1 gramme par jour en solution dans un demi litre d'eau gazeuse. Il a pu prolonger son usage pendant des mois. Il en a donné à l'homme jusqu'à 6 grammes par jour, pendant dix-sept jours. Attaix en donne 1 à 3 grammes sans accidents. Le lapin (Klipp) en supporte 0 gr. 50 à 1 gramme. La grenouille meurt avec 0 gr. 025 à 0 gr. 050, en présentant des vomissements, des irrégularités respiratoires, de la paresse des mouvements. De plus, la pipérazine arrête la peptonisation à la dose de 0 gr. 50 pour 100 et elle diminue la faculté qu'a l'hémoglobine de céder son oxygène.

Comme nous l'avons vu plus haut, Henbach en a supporté lui-même 1 gramme à 2 gr. 50 par jour. Vogt administre 1 gramme par jour en moyenne.

Il faut remarquer, d'autre part, que des doses, même

peu élevées, peuvent donner des accidents. Röhrig a vu plusieurs fois apparaître de l'albuminurie avec 1 gramme par jour ; il est vrai que cela se produisait chez des individus dont le rein n'était pas absolument sain. Stewart n'obtient d'effet thérapeutique qu'avec une dose de 2 grammes qui occasionne facilement des accidents nerveux. Bradford a vu de l'urticaire après l'emploi de la pipérazine. Henbach signale des céphalées et des vomissements avec des doses supérieures à 2 gr. 50. Noynihoff note des phénomènes d'excitation nerveuse, des convulsions même, au-delà de 3 grammes.

Mordhorst voudrait employer des doses élevées. Il admet bien que les doses de 1 à 3 grammes alcalinisent l'urine, mais il n'observe pas d'effet sur l'acide urique. En se basant sur ce qu'il a vu chez l'oiseau, il propose des doses de 15 à 20 grammes.

Bardet propose des injections à 3 ou 5 pour 100. Au-delà, elles sont irritantes. Le chlorhydrate de pipérazine peut s'injecter à la dose de 20 centimètres cubes. L'injection de solution à 2 pour 100 a été trouvée douloureuse par Henbach. De son côté, Westbach trouve que les injections sont douloureuses et suppurent facilement.

c) **Les sels de pipérazine.** — Stewart préfère à la pipérazine elle-même ses sels, plus stables et moins hygroscopiques.

On a employé le *citrate de pipérazine* (*The Lancet*, 1915). Witzbach emploie le *chlorhydrate*, à la dose de 1 gramme pendant deux semaines, et, plus tard, le

tartrate de pipérazine diméthylé (lycétol), à la dose de 1 à 2 grammes pendant trois semaines.

Le *lycétol* est un sel de composition constante, de saveur acidulée, agréable et de conservation facile. Il produit dans l'organisme des carbonates qui augmentent le pouvoir dissolvant de la base.

Hoven prescrit ce sel dans la goutte, sous la forme suivante :

Lycétol	1 gr. 20
Magnésie calcinée	1 gr. 20

délayés dans 250 grammes d'eau et pris après deux repas.

Henley, Hamonie, Tollemæere ont prescrit également le lycétol.

Le *quinat* de pipérazine ou *sidonal* aurait la propriété de diminuer la quantité d'acide urique excrétée chez les gouteux (Blumenthal, Bardet). W. Hall le donne comme augmentant l'excrétion urique. Cliniquement, plusieurs auteurs ont trouvé des avantages à ce médicament dans la goutte (Leyden, E. Meyer, Ewald, Golscheider). On le prescrit à la dose de 2 à 5 grammes par jour, en cachets, pilules ou solution.

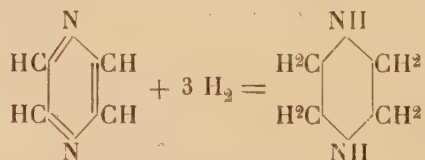
CHAPITRE III

LE CITROSALICYLATE DE PIPÉRAZINE

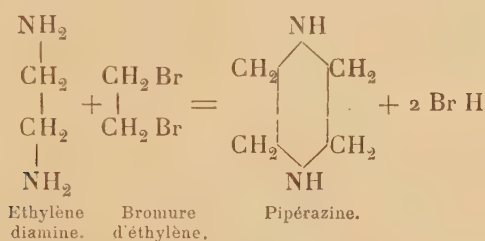
I. — ÉTUDE CHIMIQUE

Pour mieux mettre en relief le lien de parenté qui existe entre le citrosalicylate de pipérazine et la pipérazine elle-même, il nous a semblé indispensable de rappeler quelle est la constitution chimique exacte de ce dernier produit.

La pipérazine est au point de vue de sa constitution chimique la hexahydro-paradiazine. Son squelette atomique est composé par un arrangement cyclique et symétrique de quatre atomes de carbone et de deux atomes d'azote reliés en hexagone par des liaisons simples. Toutes les autres valences sont saturées par des atomes d'hydrogène. Cette constitution nous permet donc de considérer la pipérazine comme le produit d'hydrogénation complète de la paradiazine.



On se place cependant en général à un autre point de vue. Les propriétés de la pipérazine rappellent étroitement celles des amines aliphatiques et on a cherché un nom chimique exprimant cette parenté. On peut, en effet, considérer la pipérazine comme un dérivé éthyléné de l'éthylène-diamine. On l'a, du reste, synthétiquement obtenue par l'action du bromure d'éthylène sur l'éthylène-diamine.



La dénomination chimique que nous trouvons la plus répandue dans la littérature est donc celle de diéthylène-diamine.

La pipérazine ne fait pas partie des nouveaux remèdes. Elle est connue depuis le milieu du siècle passé. Ce n'est pas étonnant, puisqu'elle se trouve parmi les produits de réaction de deux substances chimiques de vieille date : l'ammoniaque et le bromure d'éthylène (Balard, 1827). Isolée pour la première fois par Cloëz (1848), nous la trouvons décrite dans la littérature chimique sous les synonymes suivants : pipérazidine, éthylénimine, arthriticidine, acéténamine, acétyliaque, spermine, dispermine.

Comme Cloëz, A.-W. Hofmann fractionna le mélange des bases obtenues. Il établit la formule et la constitution de la pipérazine, qu'il obtint aussi en

hydrogénant la pipérazine. Ladenbourg l'obtint en chauffant le chlorhydrate de l'éthylène-diamine.

Peu de temps après, l'industrie s'est emparée de la nouvelle base dont on se promet un grand succès thérapeutique, à cause de sa propriété de former des urates solubles et grâce à sa ressemblance avec une base naturelle, la spermine. Nous avons vu dans le chapitre précédent que spermine et pipérazine ne jouissaient, en réalité, nullement des mêmes propriétés thérapeutiques et chimiques.

MODE DE PRÉPARATION

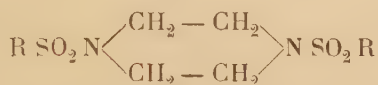
Les chimistes ont cherché des méthodes de fabrication, car le mode d'obtention de Hofmann ne se prêtait pas à une préparation industrielle. De nombreux brevets d'invention contiennent les procédés préconisés.

Le principal défaut de la méthode d'Hofmann réside dans la difficulté d'isoler la base pure par distillation. On proposait donc un traitement à l'acide nitreux qui forme la pipérazine nitrosée, facile à isoler, puis à décomposer à nouveau par l'acide chlorhydrique.

D'autres procédés indiquent comme point de départ la diméthylpipérazine que l'on obtient facilement par condensation du bromure d'éthylène avec l'aniline. Pour éliminer le groupe phénylique, on se sert de méthodes bien connues. On prépare les dérivés dinitrés, dinitrés ou polynitrés, et on décompose par l'ébullition en milieu alcalin. De cette façon, on prépare une base très pure. Le dérivé nitraté peut aussi se dédoubler en pipérazine et oxyaniline sulfuré par un traitement à l'acide sulfureux.

D'autres brevets prennent comme point de départ des diméthylpipérazines portant sur le noyau benzénique des groupements aminés ou hydroxylés, que l'on soumet à une oxydation par l'acide chromique. On obtient ainsi, d'une part, la pipérazine, d'autre part des quinones que l'on sépare à l'éther.

On peut transformer l'éthylènediamine par un sulfochlorure aromatique, en un disulfone-éthylènediamine aromatique qui, condensé avec le chlorure d'éthylène, fournit une disulfopipérazide de la formule :



Il suffit de chauffer avec des acides ou des alcalis forts, pour régénérer la pipérazine.

On a décrit l'action de l'éthylène diamine acétylée sur le glycolate de sodium, avec formation de diéthylènediamine.

La benzaldéhyde se condense avec l'éthylènediamine en dibenzylidène-pipérazine, que l'on réduit facilement en dibenzylpipérazine. On obtient la pipérazine par hydrolyse.

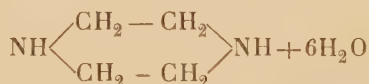
CARACTÈRES

La pipérazine est extrêmement résistante envers les agents chimiques. On peut la chauffer avec l'acide sulfurique ou chlorhydrique à 200 degrés, sans la décomposer. Elle n'est pas oxydée à froid par la potasse.

La base anhydre, qui n'a d'ailleurs aucun emploi

thérapeutique, se présente sous forme de paillettes minces, très brillantes. Elle est extrêmement avide d'eau et d'acide carbonique. Fondant à 104 degrés et distillant à 146 degrés à la pression ordinaire, sa tension de vapeur est cependant suffisante pour former des fumées blanches dans un atmosphère contenant du gaz chlorhydrique. On obtient la base anhydre en déshydratant la base hydratée au moyen de la soude caustique et du sodium métallique ou bien, plus simplement, par une distillation soignée, à la colonne. Les solutions aqueuses de pipérazine déposent en refroidissant la base hydratée dont la teneur en eau peut varier entre 6 et 8 molécules, suivant la concentration de la solution et la température de cristallisation.

Les petits cristaux blancs, en forme de tablettes, d'aspect souvent humide, que l'on trouve dans le commerce sous le nom de pipérazine, ne sont pas la base diéthylénine pure, mais un hydrate, correspondant sensiblement à la formule :



Le Codex de 1908 n'insiste pas assez sur ce fait, mais, dans le supplément de 1920, nous trouvons une mise au point. La base hydratée (*piperazinum hydroxydatum*), la seule décrite comme officinale, est exposée de la façon suivante :

« *Composition.* — La pipérazine forme avec l'eau
« une série d'hydrates, dont le plus stable et le mieux
« défini cristallise avec 6 molécules d'eau. C'est

« l'hydrate de pipérazine officinal $C^4 H^{10} Az^2 + 6H^2O$,
« lequel contient, pour 100 parties, 55,67 parties
« d'eau et correspond à 44,33 parties de pipérazine
« anhydre.

« *Caractères.* — L'hydrate de pipérazine est une
« base diacide en présence de la plupart des réactifs
« colorés Il se présente en cristaux incolores, qui
» fondent à 144 degrés. La vapeur d'eau l'entraîne,
« surtout en solution fortement alcaline.

« Il est très soluble dans l'eau, soluble dans environ
« deux parties d'alcool à 97 degrés, insoluble dans
« l'éther.

« Il se comporte comme une base mono-acide en
« présence de la phtaléine de phénol.

« Les solutions d'hydrate de pipérazine dans l'eau
« présentent tous les caractères des solutions obtenues
« en faisant dissoudre la pipérazine anhydre dans le
« même solvant.

« La solution au 100° d'hydrate de pipérazine
« dans l'alcool à 80 degrés, additionnée d'un égal
« volume au 100° de sulfure de carbone dans l'alcool
« à 80 degrés, donne un précipité. La formation de ce
« précipité s'observe encore avec des solutions au
« 10.000°.

« *Dosage.* — Préparez avec 2 grammes d'hydrate de
« pipérazine et de l'eau distillée, 100 centimètres cubes
« de solutée, 10 centimètres cubes du mélange devront
« être saturés, en présence d'hélianthine, par au
« moins 20 centimètres cubes de solution décimale
« d'acide sulfurique. »

La pipérazine hydratée n'absorbe plus l'humidité

de l'air comme cela est indiqué généralement dans les traités. Sa propriété de tomber en déliquescence lorsqu'elle est exposée à l'air est due uniquement à l'acide carbonique qui transforme la base en un carbonate cristallisant avec moins d'eau.

RÉACTIONS

Le réactif de Nessler donne un précipité blanc et permet de distinguer la pipérazine de l'ammoniaque.

Une solution de sublimé donne de même un précipité d'un blanc très pur.

Le sulfate de cuivre précipite un hydrate complexe de couleur bleu clair, qui ne vire pas au bleu azur par un excès de la base.

L'acide tannique donne un précipité jaune sale, soluble à chaud.

L'acide picrique précipité, même en solution très diluée, un picrate jaune cristallin.

L'iodo-bismuthate de potasse donne un précipité rouge écarlate dont la forme cristalline très caractéristique peut être observée au microscope.

DÉRIVÉS

La pipérazine se comporte comme un alcali. Ses solutions aqueuses et alcooliques sont comparables aux solutions des bases fortes. On a mesuré la basicité au moyen de sa conductibilité électrolytique et on a constaté que la pipérazine, avec une constante de dissociation $R = 0,0064$ était sensiblement trois fois plus

basique que l'ammoniaque, dont la constante a été trouvée de :

$$R = 0,0023$$

Comme sa constitution le fait prévoir, la pipérazine est une base secondaire bibasique. On peut titrer les solutions aqueuses. Une molécule de pipérazine sature deux molécules d'un monoacide en présence de l'orangé de méthyle, et une seule molécule en présence de la phtaléine de phénol.

On a préparé les deux séries de sels, les sels basiques avec une molécule d'un acide monobasique, les sels neutres avec deux molécules.

Les sels des acides minéraux ont été étudiées surtout par M. A. Astruc et ses élèves. Les renseignements les concernant ainsi que la bibliographie complète se trouvent dans la thèse de René Brenta (Montpellier, 1908). Les sels formés par la pipérazine avec les acides organiques sont moins complètement connus.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'on employait particulièrement le lycétol et le sidonal. On trouve encore dans la littérature des indications au sujet des acétates, de l'urate, du méthylarsinate, du benzoate, du glycérophosphate. Le bipropionate, le bibutyrate, le mono- et le bi-oxalate sont également décrits.

PRÉPARATION DU CITROSALICYLATE DE PIPÉRAZINE

Le sel qui nous intéresse avant tout dans cette étude, le citrosalicylate de pipérazine, a fait l'objet d'un brevet déposé en Angleterre en 1896¹. Ce fait semble

¹ Brevet anglais n° 25.905, 17 novembre 1896.

avoir échappé à M. Astruc, qui décrit plus tard la préparation de ce sel. Le bisalicylate, tout en présentant des avantages au point de vue thérapeutique, n'est cependant pas sans quelques inconvénients, tels que sa faible solubilité dans l'eau, sa saveur peu agréable et sa teneur relativement exagérée en acide salicylique.

Pour remédier à ces inconvénients, nous avons essayé de préparer des sels mixtes de pipérazine, c'est-à-dire des sels dans lesquels les deux basicités de la pipérazine sont saturées par deux acides différents. A notre connaissance, aucun sel mixte n'a été décrit ni dans la série minérale, ni dans la série organique.

Nous avons choisi l'acide salicylique, d'une part, l'acide tartrique ou l'acide citrique d'autre part. Ces sels se forment très facilement, par simple réunion des deux acides avec la pipérazine de préférence en solution alcoolique.

On a pu obtenir ainsi :

Le monotartrate monosalicylate monopipérazique.

Le monotartrate bisalicylate dipipérazique.

Le monocitrate monosalicylate dipipérazique.

Parmi ces sels, le dernier se distingue par sa plus grande teneur en pipérazine, sa solubilité dans l'eau et sa saveur agréable. C'est celui qui a été expérimenté dans ce travail.

Voici un tableau indiquant la constitution des sels étudiés.

COMPOSANTS	NOMBRE DE MOLÉCULES	TENEUR EN PIPÉRAZINE	SOLUBILITÉ DANS L'EAU À 17°5
Pipérazine . . .	1	21 %	1 = 100
Acide salicylique .	2	79 %	
Pipérazine . . .	1	23 %	1,5 = 100
Acide tartrique .	1	40 %	
Acide salicylique .	1	37 %	
Pipérazine . . .	2	29,5 %	1,5 = 100
Acide tartrique .	1	25 %	
Acide salicylique	2	45,5 %	
Pipérazine . . .	2	34 %	3,75 = 100
Acide citrique . .	1	38,5 %	
Acide tartrique . .	1	27,5 %	

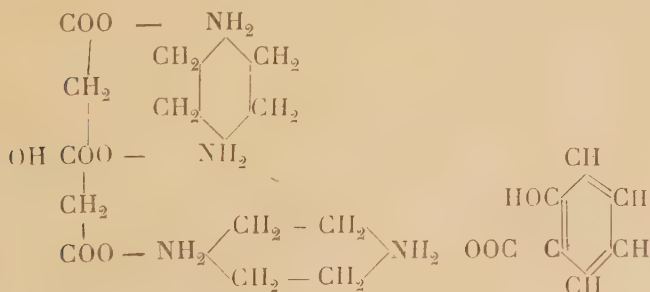
II. — ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

DU CITROSALICYLATE DE PIPÉRAZINE

Nous désignons sous ce nom le monocitrate mono-salicylate bipipérazique de la formule brute :



et qui correspond à la formule développée :



C'est une poudre cristalline, blanche, fondant à 190 degrés. Il se dissout dans l'eau à 170 degrés, à raison de 3 gr. 75 pour 100 centimètres cubes. La solution ainsi obtenue est incolore, de saveur fraîche et agréable.

Un gramme de sel renferme :

0,343 milligrammes de pipérazine anhydre.

0,275 milligrammes d'acide salicylique.

0,382 milligrammes d'acide citrique.

Les trois composants sont faciles à déceler par des réactions caractéristiques. Nous avons décrit plus haut les réactions à employer pour reconnaître la pipérazine.

Le chlorure ferrique donne une coloration violette avec l'acide salicylique. Pour la recherche de l'acide citrique, on peut rendre la solution légèrement alcaline et ajouter de l'eau de chaux et une solution saturée de chlorure de calcium. En chauffant on observe un précipité blanc.

III. — ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Reprenant l'expérience qu'avait tentée Waucomont avec la pipérazine (cf. chapitre I), nous avons rendu une poule goutteuse, en la nourrissant exclusivement de viande. L'acide urique a été dosé dans l'urine tous les jours. A deux reprises, on lui fait absorber pendant plusieurs jours 1 gramme de citrosalicylate de pipérazine. Comme le montre clairement le graphique ci-

joint, il se produit une décharge urique pendant l'administration du médicament, puis un abaissement consécutif du taux de l'acide urique.

Parallèlement, nous avons expérimenté le citrosalicylate sur une poule nourrie de pain et de son. Le taux de l'acide urique dans l'urine ne varie à peu près pas.

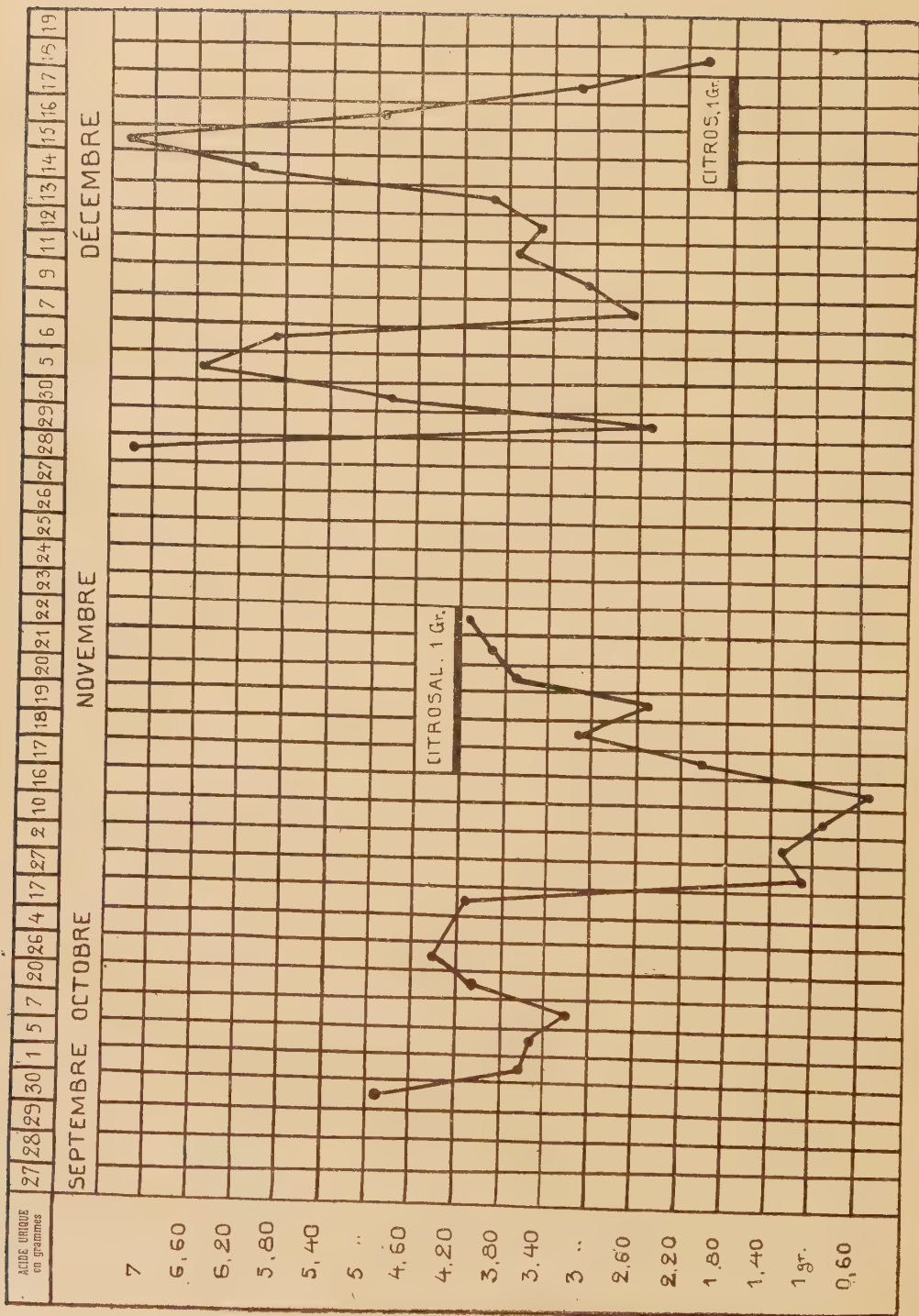
DEUXIÈME EXPÉRIENCE

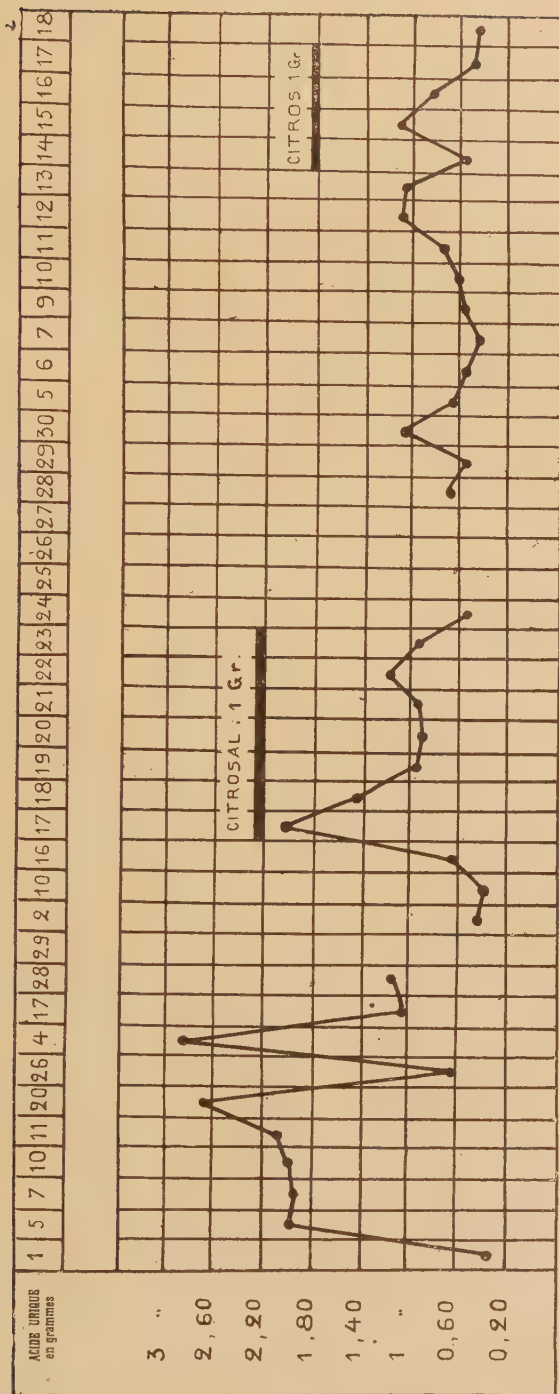
Nous avons voulu reproduire *in vitro* les expériences qui avaient été déjà tentées par Biesenthal et par Gordon. Ces auteurs (cf. chap. II) avaient essayé de faire couler des solutions de pipérazine ou de ses sels sur une solution d'acide urique contenu dans un petit entonnoir, et de chercher dans le liquide de filtré la quantité d'acide urique dissoute. Cette quantité dépend non seulement de la solubilité du sel, mais encore de la rapidité de dissolution.

On peut ainsi se rendre compte de l'action que peut exercer ce médicament sur des concrétions uratiques, dans les voies urinaires. Tous ces auteurs avaient constaté l'action dissolvante de la pipérazine sur l'acide urique.

Dans les conditions que nous avons exposées, une solution de *pipérazine* à 43 pour 100 coulant goutte à goutte sur 1 gramme d'acide urique pulvérisé, en dissout 0 gr. 33.

Une solution de *citrosalicylate de pipérazine* à 1 gr. 26 pour 100, renfermant 0 gr. 43 de pipérazine ne dissout que des traces d'acide urique. Mais la pipérazine étant à l'état de sel, combinée à des acides plus





PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Poule nourrie au pain et au son.

forts que l'acide urique, ne peut exercer son action dissolvante. Mais, si l'on ajoute à la solution, la quantité de soude nécessaire pour libérer la pipérazine de sa combinaison, soit 0 gr. 40, la solution obtenue renferme 0 gr. 22 d'acide urique.

Une solution de *carbonate de lithine* à 0 gr. 55 pour 100 dissout 0 gr. 27 d'acide urique.

Voici, plus clairement exprimés, les chiffres obtenus :

Acide urique + pipérazine.	0 gr. 33
— + citrosalicylate de pipérazine . .	traces
— + citrosalicylate + solut de soude.	0 gr. 22
— + carbonate de lithine	0 gr. 27

IV. — ÉTUDE CLINIQUE

Pour étudier les variations produites dans l'urine par le citrosalicylate de pipérazine, nous avons fait doser dans les urines des malades l'acidité, l'urée, l'acide urique et les purines. Voici les procédés employés ¹.

Dosage de l'acidité. Acidité apparente. On prélève 10 centimètres cubes d'urine que l'on dilue dans 50 centimètres cubes d'eau distillée bouillie. On ajoute V à VI gouttes de solution alcoolique de phénolphtaléine. On verse la solution de soude jusqu'à coloration rose persistante. L'acidité a été exprimée en

¹ Tous les dosages faits dans les urines ont été exécutés par M^{lle} André, aide de laboratoire de M. le D^r Boulud, au laboratoire du professeur Roque.

SO^4H^2 en multipliant par 0,0049 le nombre de centimètres cubes de soude.

Dosage de l'urée. — Les urines ayant été presque toujours recueillies en présence de chloroforme, nous nous sommes contenté du simple dosage à l'hypobromite de soude.

Dosage des purines. — Méthode Haycraft-Dénigés. — A 100 centimètres cubes d'urine (tiédie s'il y a un dépôt d'urate), on ajoute 25 centimètres cubes d'une liqueur limpide obtenue en mélangeant volume à volume la solution d'argent et la mixture magnésienne. On filtre et l'on mesure 100 centimètres cubes du filtrat très limpide, que l'on verse dans une fiole contenant 10 centimètres cubes de solution N^{10} de cyanure de potassium et quelques gouttes d'une solution d'iodure de potassium à 10 pour 100, comme indicateur. On titre à l'aide de la solution N^{10} d'argent ; le nombre de centimètres cubes nécessaires pour obtenir un louche persistant multiplié par 0,21, donne le poids de composés xantho-uriques contenus dans 1 litre de l'urine.

Dosage de l'acide urique. — Méthode Blarez et Tourron, modifiée par Pegurier (*Anales de Chimie analytique*, 15 avril 1920). A 50 centimètres cubes d'urine alcalinisée par 5 centimètres cubes de solution saturée de carbonate de soude, on ajoute 5 centimètres cubes de liqueur de Fehling, décolorée par le bisulfite de soude. On laisse déposer cinq minutes. On filtre et on lave le précipité jusqu'à ce qu'une goutte d'eau de lavage ne réduise plus une goutte de solution de permanganate de potasse. On introduit le filtre mouillé dans un vase

de Bohême avec 150 centimètres cubes d'eau distillée. On agite fortement pour diviser le filtrat et on ajoute 5 centimètres cubes d'acide sulfurique pur. On agite pendant cinq à six minutes. L'urate cuivreux est décomposé en sulfate de cuivre et acide urique. On titre l'acide urique avec une solution de permanganate de potasse à 2 gr. 12 par litre. La réaction est terminée lorsque la liqueur reste rose pendant une demi-minute au moins. Les dixièmes de centimètre cube de liqueur MNO^4K utilisés, donnent directement en centigrammes l'acide urique par litre d'urine.

Le dosage de l'acide urique a été pratiqué sur le sang total¹. La méthode employée est celle de Grigaut, avec l'étalon de Folin et Denis qui se conserve beaucoup mieux que celui de Grigaut, de l'avis de Grigaut lui-même (*C. R. de la Société de Biologie*, 1920, n° 28).

¹ Les dosages dans le sang ont été exécutés par M. Boulud, chef de laboratoire de la clinique du professeur Roque.

OBSERVATIONS

Nous avons expérimenté le citrosalicylate de pipérazine dans la goutte, la lithiase rénale, le rhumatisme articulaire aigu et chronique, et dans quelques cas de sciatique et lumbago. Chez certains malades, nous avons pu doser l'urée, l'acide urique et les purines chaque jour, dans l'urine. Chez d'autres, l'acide urique a été dosé dans le sang, avant et après le traitement.

OBSERVATION I.

(Personnelle.)

Accès de goutte.

L..., Léon, cafetier, cinquante-deux ans.

Pas d'antécédents héréditaires à retenir.

Antécédents personnels. — Bonne santé habituelle. Ethylisme prononcé (plusieurs litres de vin ; apéritifs ; petits verres). Gros mangeur.

Depuis cinq ans surtout, a eu plusieurs accès de goutte, localisés surtout aux pieds et au niveau des genoux.

15 octobre 1920 — Les douleurs réapparaissent, violentes. Le malade s'est mis au lit.

A l'examen, articulations métatarso-phalangiennes tuméfiées, douloureuses, du côté droit surtout. Le genou gauche et le coude gauche sont rouges et douloureux aussi. Le malade ne peut faire le moindre mouvement dans son lit sans éveiller une vive douleur.

Bon état général. Rien aux poumons. Cœur normal.

Urines claires, abondantes (1.500 centimètres cubes). Ni sucre, ni albumine.

On donne le citrosalicylate de pipérazine en *granulés* effervescents. Le malade prend deux cueillerées à café dans un demi-verre d'eau, avant chacun des deux principaux repas, soit 1 gr. 40 par vingt-quatre heures. Ce traitement est continué pendant huit jours.

A partir du quatrième jour, amélioration notable de l'état local. La douleur est beaucoup moins vive. La rougeur persiste cependant.

Le sixième jour, la tuméfaction diminue.

Au huitième jour, le bras gauche et le pied droit ne sont plus douloureux. Le malade commence à se lever.

On interrompt le traitement pendant une semaine.

4 novembre. — Nouvelle dose de citrosalicylate de pipérazine en comprimés de 0 gr. 30, quatre par jour, soit 0 gr. 20 pendant sept jours.

Le malade a repris ses occupations habituelles et n'a aucun trouble.

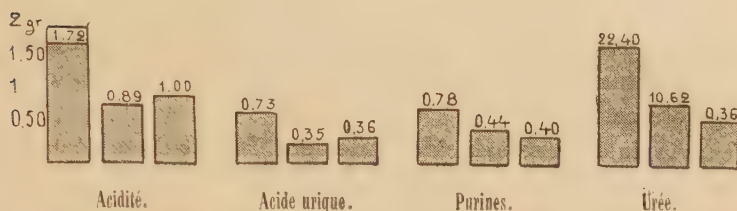
25 novembre. — Nouveau traitement de sept jours. Le médicament est donné en *granulés*, comme lors de la première administration : 1 gr. 40 par jour.

A l'heure actuelle, le malade n'a pas eu de nouvelle poussée goutteuse. Il continue son traitement sans en être aucunement incommodé.

Les urines ont été analysées à trois reprises différentes : avant le traitement et après les deux premières séries du traitement. On a dosé l'acidité, l'urée, l'acide urique et les purines.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
19 octobre	1.800	1,72	3,10	22,40	40,30	0,73	1,31	0,78	1,40
27 —	2.000	0,89	1,78	10,62	21,24	0,35	0,70	0,44	0,88
12 novemb.	2.000	1,00	2,00	8,70	17,40	0,36	0,72	0,40	0,80

Voici les mêmes chiffres sous forme de graphique :



D'après ces chiffres, nous voyons que l'acidité diminue. Il en est de même pour l'acide urique, les purines, l'urée. Ces résultats concordent avec ceux que l'on obtient avec la pipérazine pure.

Cette observation nous montre que, dès le quatrième jour de l'administration du citrosalicylate de pipérazine, la douleur a diminué pour disparaître complètement au huitième jour. Le volume total des urines a été augmenté.

OBSERVATION II

(Personnelle.)

Accès de goutte.

E..., Antoinette, cinquante-quatre ans, sans profession.

Bonne santé dans l'enfance. Depuis plusieurs années, souffrait dans les articulations métatarso-phalangiennes des deux pieds. Par intervalle, poussées aiguës très douloureuses.

Au moment où nous voyons la malade, on constate sur le gros orteil gauche une petite tuméfaction rouge, ayant la consistance d'un tophus, très douloureuse. La malade ne peut plus porter de chaussures depuis plusieurs jours et

dort peu à cause des lancées très vives depuis deux ou trois jours surtout.

On donne 1 gr. 40 par jour de citrosalicylate de pipérazine pendant sept jours. Dès le troisième jour, la malade accuse une diminution notable de la douleur. Au cinquième jour, la tuméfaction qui siégeait sur le gros orteil diminue de volume.

A la fin de la semaine de traitement, la malade se déclare très améliorée.

Après huit jours d'interruption, on fait prendre à nouveau 10 grammes de citrosalicylate de pipérazine, en granulés.

OBSERVATION III

(Service du Dr Rafin.)

Lithiase rénale.

Ch..., Marie, trent-neuf ans, lingère.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à soixante-quatorze ans, de paralysie. Père mort à la suite d'une chute, à soixante-douze ans.

Antécédents personnels. — Pas de maladies d'enfance graves. A treize ans, « refroidissement » dont la malade s'est toujours ressentie. Mariée à vingt-six ans. Pas d'enfant.

Il y a quatre ans, douleurs violentes au niveau de la région lombaire. Quelques hématuries par intermittence, surtout après la marche.

Au mois d'août 1911, nouvelle hématurie. Depuis, la malade dit avoir toujours souffert au niveau des reins, à gauche surtout. Ses digestions sont pénibles. Constipation rebelle.

A l'entrée, malade nerveuse, état général médiocre. Poids : 39 kilogrammes.

A l'examen, hypocondre gauche légèrement douloureux au palper. On ne sent rien d'anormal. Dans l'hypocondre droit, tuméfaction descendant dans la fosse iliaque.

Mictions fréquentes, à peu près toutes les heures, jour et nuit, non douloureuses.

Toucher vaginal. — On sent l'uretère gauche qui est douloureux.

Urines. — Troubles et légèrement sanglantes.

Examen cytologique. — Très nombreux globules rouges ; assez nombreux globules blancs.

En culture, quelques colonies de staphylocoques.

Constante d'Ambard (16 décembre 1920).

V. : 95 centimètres cubes.

C. : 8,60.

D. : 19,60

V. : 1,38

P. : 39 kilogrammes.

$$K : \frac{1,38}{4,51} : 0,305$$

La radiographie urinaire totale est pratiquée le 16 décembre par le Dr Arcelin : On reconnaît : à gauche, quatre volumineux calculs disséminés. A droite, très volumineux calculs ramifiés.

19 décembre. — On commence le traitement au citro-salicylate de pipérazine en comprimés, cinq par jour, soit 1 gr. 50 pendant huit jours.

Au quatrième jour, la malade déclare que ses mictions sont moins fréquentes. Les urines sont néanmoins plus abondantes et laissent un dépôt assez important.

La malade se trouve améliorée. Elle quitte l'hôpital pour raisons de famille, ce qui empêche de continuer le traitement sous contrôle.

OBSERVATION IV

(Service du D^r Roubier.)

Rhumatisme articulaire aigu.

G..., Louis, 19 ans, manœuvre.

Entre à l'hôpital pour douleurs articulaires.

Antécédents héréditaires. — Mère morte de la grippe. Un frère et une sœur morts en bas âge. Deux frères et une sœur en bonne santé.

Antécédents personnels. — Bonne santé habituelle. Pas de spécificité, ni de blennorragie. Aucune crise rhumatismale antérieure.

L'affection actuelle a débuté il y a cinq jours par de petites douleurs dans les jambes. Le malade va voir un médecin qui pense à un accident du travail. Deux jours après, le malade est pris de violentes douleurs au poignet gauche et au genou droit. Il rentre à l'hôpital.

A l'entrée, malade un peu abattu, au facies vultueux, présentant sur les lèvres des bulles d'herpès. Température autour de 39 degrés.

Examen viscéral négatif. Cœur un peu accéléré. Bruits normaux. La rate n'est pas perçue.

Au poignet gauche, un peu d'œdème de la région dorsale de la main. Les mouvements sont assez douloureux et assez étendus.

Au genou : tuméfaction globuleuse. Les culs-de-sac périrotuliens ont disparu. Pas de choc rotulien. Le genou est immobilisé en demi-extension. La pression est peu douloureuse, mais les mouvements provoqués le sont beaucoup. Légère hyperthermie locale.

Rien au niveau des autres articulations.

Dans les urines, léger disque d'albumine.

1^{er} novembre 1920. — La température tombe peu à peu ; le malade prend 5 grammes de salicylate de soude par jour.

Le poignet droit est normal. Douleur au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche.

Rien au cœur.

4 novembre. — La douleur de la hanche gauche a disparu. Le poignet est également guéri. Au niveau du genou droit, état stationnaire. On constate aujourd'hui une tuméfaction considérable du genou droit, dont les mouvements sont très douloureux, et qui se met en demi-flexion. Les autres articulations ne sont pas atteintes.

19 novembre. — Malgré le salicylate donné à haute dose (6 grammes par jour), la tuméfaction du genou droit persiste assez volumineuse et très douloureuse à la palpation. La jambe est en demi-flexion sur la cuisse. Les autres articulations sont indemnes. À la pointe du cœur, persistance d'un amoindrissement du premier bruit, sans autre signe.

26 novembre. — Les injections de salicylate de soude, pratiquées depuis huit jours, n'ont amené aucune amélioration au niveau du genou qui est aussi tuméfié que précédemment et extrêmement douloureux. Il existe un empâtement périarticulaire et articulaire, sans modification de la coloration de la peau. La moindre pression, le moindre mouvement de l'articulation, fait crier le malade. Le genou tend à se mettre en demi-flexion ; le pied est en rotation externe. Petit ganglion inguinal du même côté. On essaie de la teinture de colchique.

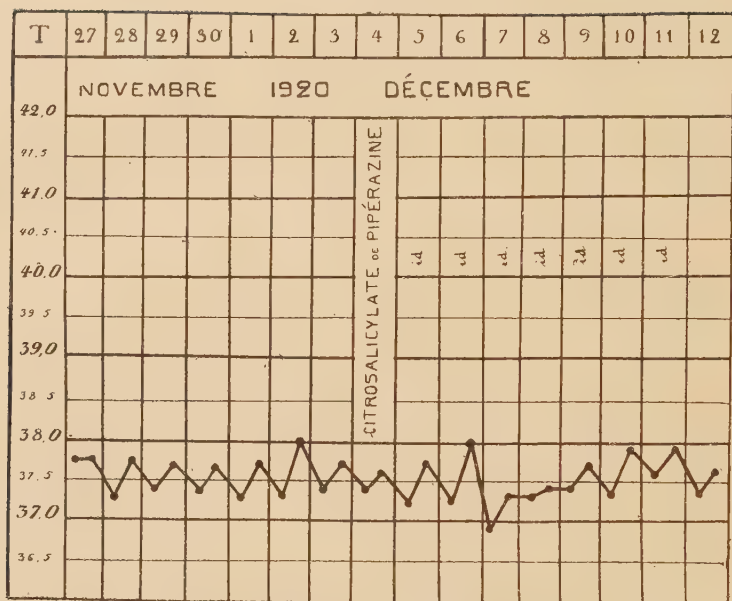
3 décembre. — Actuellement, les douleurs ont diminué. Le genou est en extension. Les mouvements sont toujours très douloureux.

10 décembre. — Citrosalicylate de pipérazine en granulés, 1 gr. 50 par jour pendant sept jours. L'urine est très chargée en dépôts uratiques et son taux d'élimination se maintient élevé.

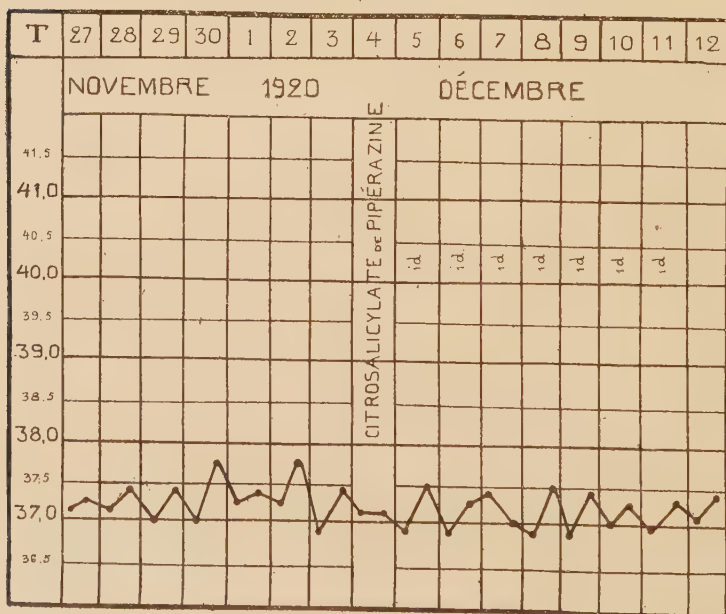
La température n'atteint pas 38 degrés le soir. Les douleurs sont moins accusées et le malade prend très facilement son médicament, sans être nullement incommodé.

Voici les variations journalières de l'urée, de l'acide

TEMPÉRATURES



OBSERVATION IV. — G... Louis.



OBSERVATION V. — D... Benoit.

urique, purines et acidité, constatées dans l'urine de vingt-quatre heures :

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
26 novem.	2.000	0,40	0,80	8,32	16,64	0,34	0,68	0,45	0,70
6 décem.	2.400	1,37	3,28	14,08	33,79	0,60	1,24	»	»
7 —	1.700	0,65	1,10	5,12	8,69	0,35	0,56	0,30	0,51
8 —	2.000	»	»	10,36	20,72	0,24	0,48	»	»
9 —	1.600	»	»	10,36	16,57	0,50	0,80	»	»
10 —	2.400	»	»	8,70	20,88	0,57	1,36	0,70	1,68
11 —	2.400	»	»	8,70	20,88	0,23	0,55	0,40	0,96

Nous constatons que, dès le deuxième jour, il se produit une décharge d'urée et d'acide urique, en même temps que le volume de l'urine s'élève à 2.400.

Dans le sang, avant le citrosalicylate de pipérazine, la quantité d'acide urique dans le sang est de :

0 gr. 025 pour 1.000

A la fin du traitement, le chiffre n'a pas varié.

OBSERVATION V

(Service du Dr Roubier.)

Rhumatisme articulaire aigu.

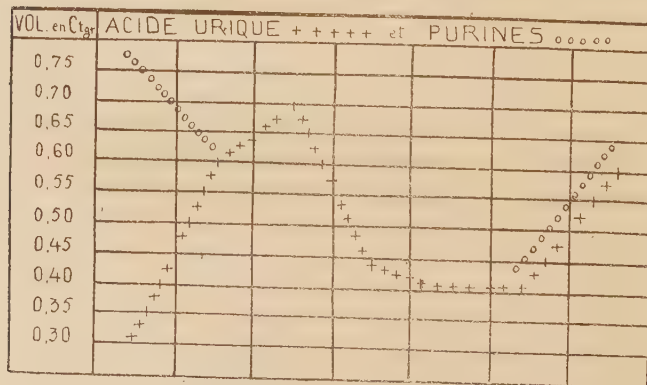
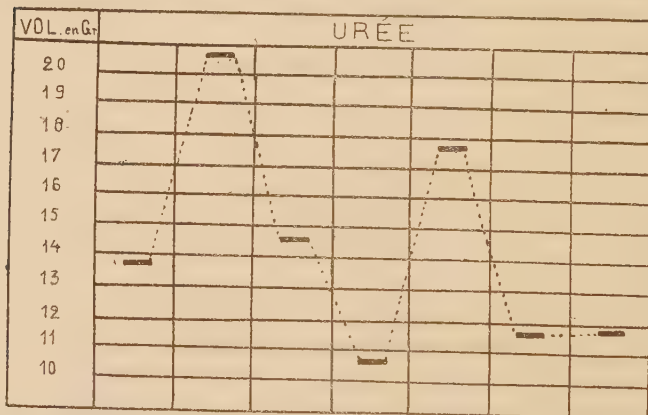
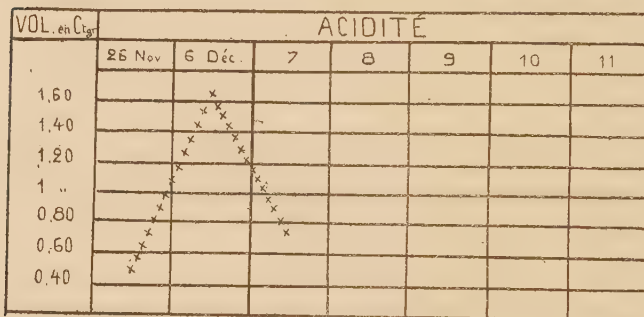
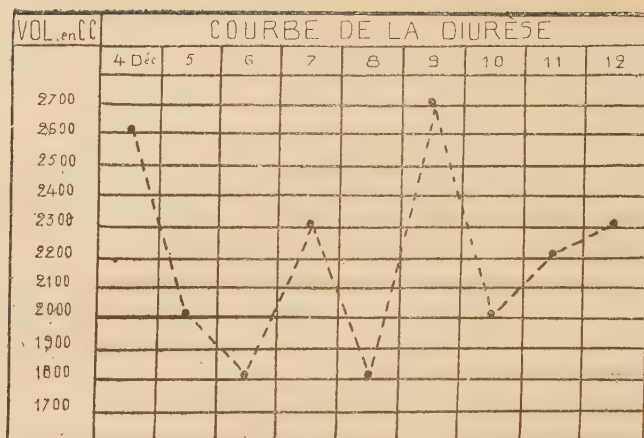
D..., Benoît, trente-deux ans. Garçon coiffeur.

Entre à l'hôpital pour crise de rhumatisme articulaire aigu.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à soixante-sept ans de fluxion de poitrine. Père mort à quatre-vingt-un ans, de vieillesse.

Antécédents collatéraux. — Cinq frères ou sœurs. Tous sont vivants. Trois sont également rhumatisants.

Antécédents personnels. — Pas de maladie dans l'en-



OBSERVATION V.
Pendant l'administration du citrosalicilate de pipérazine.

fance. Blennorrhagie en 1910. Depuis, avait conservé une goutte matinale qui reparaissait facilement. Mais, depuis 1913, serait complètement guéri. Pas de spécificité connue.

Première crise de rhumatismes en 1912. Elle était restée localisée aux orteils, qui étaient gros et douloureux. La crise a duré quinze jours, mais n'a pas imposé le repos au lit. Aucun trouble cardiaque consécutif.

Seconde crise en 1916, qui a atteint la cheville gauche et les deux genoux. Le malade a dû rentrer à l'hôpital et rester au lit pendant trois semaines. A la suite de cet accès aigu, le Dr Gallavardin, qui soignait le malade, n'a constaté que de la tachycardie, sans dyspnée d'effort. Pas de lésions du myocarde.

La crise actuelle a débuté il y a un mois par des douleurs au niveau des orteils. Le malade a continué toutefois son travail pendant les quinze premiers jours. Puis il s'alita, souffrant des orteils, du genou et de la hanche gauches. Quelques douleurs du côté droit.

A l'entrée, température : 37°9. A l'examen, malade au teint pâle, couché sur le côté droit, les jambes en flexion, immobilisé dans cette position par la douleur. On se borne à constater la tuméfaction globuleuse du genou gauche et du genou droit qui sont tendus, fluctuants. Choc rotulien très net. La palpation n'est pas douloureuse, ni au genou, ni à la hanche.

Cœur. — On ne peut que difficilement sentir la pointe, en raison du décubitus latéral droit que garde le malade. Cependant, il semble qu'elle bat dans le V^e espace et en dedans du mamelon.

Le rythme des bruits du cœur est normal. Le deuxième bruit est particulièrement sourd. Pas de bruits surajoutés.

Rien aux poumons.

Abdomen. — Le foie n'est pas gros. Pas de matités pléniques.

Système nerveux. — Réflexe photo-moteur et accommodateurs normaux.

Dans les urines, pas d'albumine.

29 septembre. — Le salicylate administré pendant dix jours (5 grammes par jour) a amélioré les douleurs, mais l'hydarthrose des deux genoux persiste, un peu moins abondante cependant. Quelques douleurs au niveau du poignet gauche. Rien au cœur.

On commence le traitement par le soufre colloïdal sous-cutané.

1^{er} octobre. — Cette nuit, apparition de douleurs dans l'épaule droite. Pas de tuméfaction à cet endroit.

L'état des genoux est stationnaire. Légère réascension thermique. Rien au cœur.

5 octobre. — Amélioration manifeste. Gonflement des genoux moins prononcé.

8 octobre. — Ce matin, tuméfaction rhumatismale douloureuse du poignet droit. Les mouvements sont douloureux. Le genou gauche est un peu plus gros qu'il y a trois jours. Rien au cœur, ni aux poumons.

23 octobre. — Amélioration des douleurs. L'hydarthrose a beaucoup diminué. Rien au cœur. Raideur persistante des deux poignets et de l'épaule droite. Légère température vespérale. On supprime le salicylate par la bouche pour le faire en injections.

9 novembre. — Toujours légère hydarthrose du genou gauche. Quelques douleurs dans les poignets. Pas de température actuellement.

23 novembre. — Nouvelle poussée rhumatismale au niveau du poignet droit et de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index droit. Tuméfaction rose très douloureuse.

4 décembre. — On commence le citrosalicylate de pipérazine à la dose de 1 gr. 40 par jour, en granulés (quatre cuillerées à café prises en deux fois, avant les repas). Dès le troisième jour, le malade se déclare soulagé. Les douleurs vont en diminuant et les nuits sont meilleures. Les mictions sont plus abondantes et moins fréquentes.

Voici les résultats des dosages pratiqués sur l'urine pendant l'administration du médicament.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
26 novem.	2.000	0,49	0,98	13,66	27,32	0,31	0,62	0,78	1,56
6 décem.	2.000	1,61	3,22	20,60	41,20	0,58	1,06	»	»
7 —	1.800	0,70	1,26	14,72	26,08	0,68	1,16	0,63	1,11
8 —	1.700	»	»	10,36	17,57	0,33	0,54	»	»
9 —	1.800	»	»	17,28	31,04	0,44	0,76	»	»
10 —	2.700	»	»	11,64	31,42	0,40	1,08	0,44	1,18
11 —	2.000	0,68	1,36	11,46	22,92	0,59	1,18	0,64	1,28

Dans le sang, avant le citrosalicyle de pipérazine,

Acide urique : 0 gr. 025 pour 1.000.

Après le traitement : 0 gr. 020 pour 1.000.

OBSERVATION VI

(Service du professeur Teissier.)

Rhumatisme chronique. — Sciatique.

G..., Antoinette, cinquante-sept ans! Sans profession.

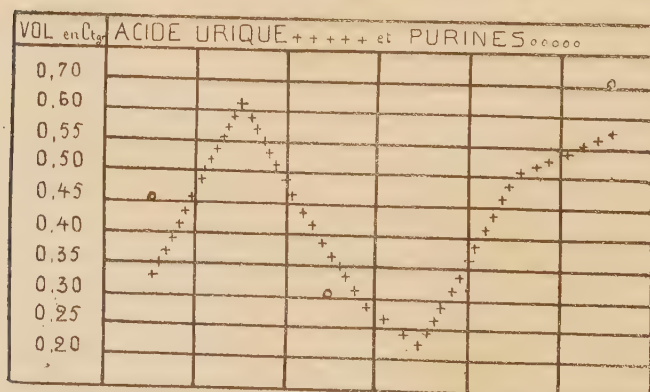
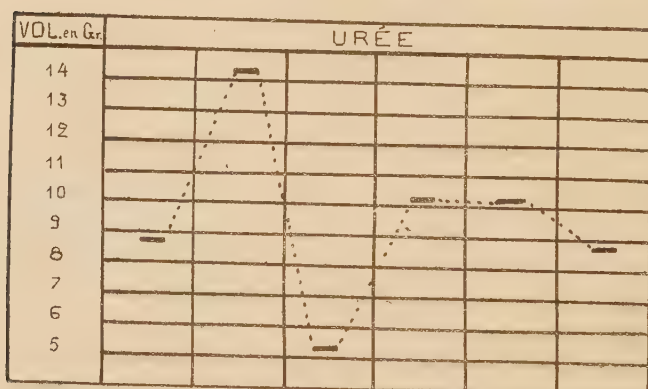
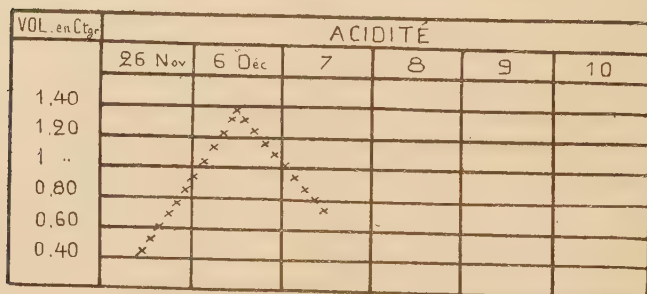
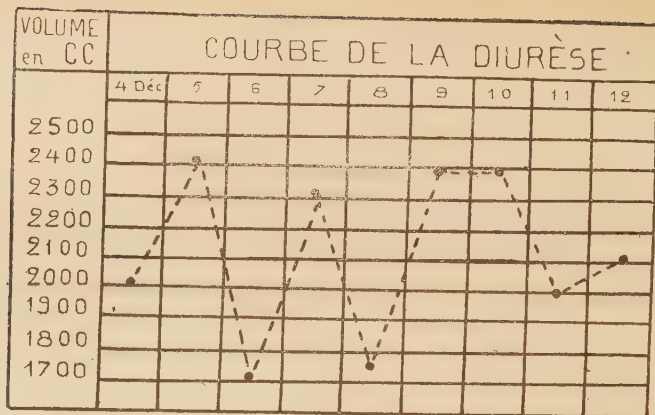
Vient pour rhumatismes et pour tumeur axillaire.

Antécédents généraux. — Père mort de vieillesse. Mère morte à quarante-huit ans de maladie indéterminée. Un frère et une sœur.

Antécédents personnels. — Pas de maladie d'enfance. Opérée en 1896 pour hématocele; en 1910, d'un fibrome. Depuis plus de dix ans, quintes de toux violentes chaque hiver, durant quinze jours environ.

En mars 1920, après avoir pris froid, la malade remarqua une grosseur dans le creux axillaire droit.

Depuis juillet, se plaint de douleurs dans la région lombaire et dans les membres. La malade ne peut marcher qu'avec peine. Douleurs dans l'épaule gauche et les membres inférieurs. Douleurs irradiées sur le trajet du sciatique.



OBSERVATION VI.

Pendant l'administration du citrosalicylate de pipérazine.

Bonnet et Lasègue légers à gauche, absents à droite. Douleur à la pression sur le trajet du sciatique.

Aux poumons. — Respiration emphysémateuse.

Cœur. — Bruits normaux. Tension : 17/11 au Pachon.

Urines. — Pas d'albumine.

19 octobre. — On procède au dosage de l'urée, de l'acide urique et des purines, dans l'urine des vingt-quatre heures. On prélève 5 centimètres cubes de sang pour doser l'acide urique.

Le citrosalicylate de pipérazine est donné en comprimés, quatre par jour, soit 1 gr. 20, pendant huit jours.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
19 octobre	400	3,43	1,37	10,24	4,10	0,90	0,36	1,50	0,60
27 —	800	1,62	1,30	12,92	10,34	0,55	0,44	1,08	0,86
12 novem.	600	1,32	0,79	9,72	5,83	0,41	0,24	0,90	0,54

Dans le sang, l'acide urique par litre :

19 octobre. — 0 gr. 016.

27 octobre. — *Traces.*

On voit qu'après la première dose du médicament, l'acide urique n'existe plus dans le sang qu'à l'état de traces.

Dans l'urine, l'acidité, l'acide urique et les purines sont diminuées au bout des huit jours de traitement. L'urée diminue à son tour après la deuxième dose.

Cette deuxième dose a été de 0 gr. 90 par jour, en comprimés de 0 gr. 30.

Le volume de l'urine avait doublé après la première administration.

Les douleurs sont moins fréquentes et l'état général est sensiblement meilleur.

OBSERVATION VII

(Personnelle.)

Rhumatisme chronique. — Lumbago.

M^{me} P..., Jeanne, cinquante-trois ans, sans profession.

Bonne santé dans l'enfance.

Il y a vingt ans, accès de rhumatisme articulaire aigu, ayant duré deux mois, localisé au pied gauche.

Depuis, chaque hiver, douleurs articulaires, sans localisation élective. Douleurs lombaires.

Bon état général.

Rien aux poumons, ni au cœur.

Urines claires, non albumineuses.

Depuis une huitaine de jours, la malade se plaint de douleurs localisées au talon droit.

Les urines sont analysées avant le traitement et le dernier jour.

On donne le citrosalicylate de pipérazine en comprimés (0 gr. 90 par jour).

La talalgie disparaît au troisième jour.

Les urines sont plus abondantes : 2.100 par vingt-quatre heures au lieu de 1.800.

OBSERVATION VIII

(Service du Dr Goullioud.)

Rhumatisme chronique.

M..., Bélonie, cinquante-sept ans, employée de commerce.

Vient à l'hôpital pour douleurs dans les hanches.

Pas de maladie grave jusqu'ici. Depuis dix ans, souffre dans les hanches et les cuisses, surtout pendant la marche. Cependant, la malade pouvait continuer son travail, assez pénible d'ailleurs, car elle était debout le plus souvent,

Depuis un an, elle souffre à un tel point qu'elle ne peut plus faire la moindre course.

A l'examen, il s'agit d'une malade robuste, de bon état général. On remarque sur les deux cuisses des traces d'héliothérapie. Les mouvements de la hanche sont très limités à droite, un peu moins à gauche.

La malade est soumise au traitement par le citrosalicylate de pipérazine. Dans une première série, elle prend 0 gr. 90 par jour en trois comprimés, pendant sept jours. On interrompt pendant une semaine pour reprendre le traitement en granulés : 1 gr. 20 par jour.

Après huit jours de repos, on donne 1 gr. 20, mais en comprimés (4 par jour).

La malade urine davantage et n'accuse aucun trouble digestif. Les douleurs sont moins accusées, pendant le jour surtout.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
19 octobre	1.800	»	»	21,38	»	0,51	0,91	0,66	1,14
28 —	2.000	2,50	5 »	18,43	»	0,48	0,96	0,62	1,24
12 novem	2.000	»	»	20,64	»	0,20	0,40	0,68	1,36
19 —	2.000	1,07	2,08	11 »	22 »	0,26	0,52	0,34	0,68

On voit l'urée et surtout l'acide urique et les purines diminuer de quantité. L'acidité est également plus faible.

OBSERVATION IX

(Service du professeur Roque)

Coxalgie sénile.

G..., Pierre, soixante ans, cultivateur.

Entre pour douleurs de la jambe droite.

Antécédents généraux. — Père mort accidentellement à

soixante-trois ans. Mère morte à quatre-vingt-trois ans. Trois sœurs et un frère, tous en bonne santé.

Antécédents personnels. — Ne se souvient pas avoir été malade dans l'enfance. A fait son service militaire. Ethylisme modéré ; 3 litres de vin en été, 2 en hiver. Prétend ne pas boire d'alcool. Nie toute affection vénérienne.

Il y a un an environ, douleurs dans l'articulation du genou, d'abord intermittente, devenue continue depuis un mois ou deux et qui s'est généralisée à la cuisse (face postérieure), remontant à la fesse et même à la région lombaire. Aucune douleur dans les autres membres.

Etendu dans le lit, le malade présente un raccourcissement de la jambe droite (2 centimètres). Atrophie de la cuisse. Léger abaissement du pli fessier en station debout. Pas de douleur précise aux points de Valleix. Pas de signe de Bonnet, ni de Lasèque. La jambe est en rotation externe avec flexion légère de la jambe et de la cuisse. Pas de tuméfaction autour du genou. Douleur à la pression. Mouvements de la hanche très limités et douloureux.

Abaissement de la crête iliaque droite. Le malade marche en fauchant.

Rien aux poumons.

Cœur. — Bruits ralentis, réguliers.

On examine les urines avant le traitement. Elles sont claires, abondantes (2.400).

On prélève 5 centimètres cubes de sang, pour dosage de l'acide urique :

0 gr. 060 par litre.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
4 novem.	2.400	0,74	1,77	9,34	22,41	0,20	0,48	0,60	1,44
12 —	1.400	0,98	1,37	10,36	14,50	0,10	0,14	0,58	0,81
13 —	2.300	0,64	1,47	8,70	20,01	0,20	0,46	0,30	0,69

Le citrosalicylate de pipérazine a été administré en comprimés (quatre par jour, de 0 gr. 30, soit 1 gr. 20) pendant huit jours.

Le malade se trouve amélioré et a pris son médicament sans aucun trouble.

OBSERVATION X

(Personnelle.)

Rhumatisme chronique.

M^{me} S..., Andrée, cinquante-quatre ans.

Fièvre typhoïde dans l'enfance. Depuis, assez bonne santé, sauf un érysipèle de la face, il y a quinze ans.

Depuis une dizaine d'années, douleurs diffuses siégeant surtout au niveau des membres inférieurs. La marche est souvent très pénible pour la malade.

Rien aux poumons ni au cœur.

Bon état général.

Les urines sont abondantes. On les analyse avant le traitement, puis après la première et la deuxième doses.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
29 novem.	1.600	1,47	2,25	10,24	16,38	0,47	0,75	»	»
4 décem.	2.000	0,49	0,98	8,57	17,14	0,18	0,36	0,40	0,80
7 —	1.800	»	»	11,77	21,18	0,47	0,84	0,54	0,97

De prime abord, ces chiffres sembleraient erronés. On constate, en effet, que l'urée, l'acide urique et les purines sont notablement augmentées dans la troisième analyse. Mais il faut remarquer que ces chiffres élevés correspondent au deuxième jour de la seconde admi-

nistration du médicament, c'est-à-dire à la période de « débâcle » que nous avons vue déjà (obs. IV et V).

Le citrosalicylate de pipérazine avait été pris en granulés (1 gr. 40 par jour).

La malade se trouve beaucoup mieux depuis ce traitement et demande à le continuer.

OBSERVATION XI

(Personnelle.)

Rhumatisme chronique. — Lumbago.

L..., Henriette, quarante-sept ans, sans profession.

Pas de maladies d'enfance. Mariée, pas d'enfant. Pas de fausse couche.

Rétroversion utérine maintenue par un pessaire.

Grippe de forme sévère en 1917. La malade resta six semaines au lit avec congestion pulmonaire de la base droite. Convalescence longue.

Depuis, la malade se plaint de douleurs irradiées au niveau de l'épaule gauche et dans les genoux. Douleurs lombaires particulièrement aiguës depuis quelques jours.

On donne 1 gr. 40 de citrosalicylate de pipérazine en granulés par jour, et cela pendant sept jours.

Arrêt d'une semaine. Puis reprise pendant huit jours.

Des dosages sont faits dans l'urine avant le traitement et à deux autres reprises.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
4 décem.	1,800	2,60	4,68	14,20	15,56	0,55	0,99	0,62	1,11
12 —	2,000	0,29	0,58	17,28	34,56	0,64	1,38	0,82	1,64
31 —	1,500	0,47	0,61	17,23	25,85	0,47	0,61	0,54	0,81

Dès la première dose, les douleurs ont disparu.

OBSERVATION XII

(Personnelle.)

Rhumatisme chronique.

R..., Adèle, trente ans, sans profession.

Antécédents héréditaires. — Père vivant, en bonne santé.
Mère sujette aux bronchites.

Antécédents personnels. — Pas de maladie d'enfance.
Mais n'a jamais été très robuste de constitution. Réglée irrégulièrement.

Depuis deux ans environ, douleurs rhumatismales siègeant surtout dans les membres inférieurs. Pas de crise aiguë.

Depuis un mois, douleurs au niveau des articulations métatarso-phalangiennes du pied droit. A l'examen, on ne voit aucune déformation. Pas de douleur à la pression.

Malade très maigre; appétit diminué.

Rien au cœur, ni aux poumons.

Les urines sont analysées à trois reprises. Le citro-salicylate de pipérazine est donné en granulés : 1 gr. 40 par jour pendant sept jours. Interruption pendant une semaine et nouvelle administration à la même dose que la première fois et pendant le même temps.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
4 décem.	1.200	0.20	2,64	18,74	22,48	0,62	0,74	0,60	0,72
12 —	1.600	0,39	0,57	15,87	25,35	0,24	0,36	0,59	0,89
31 —	1.800	»	»	18,43	29,97	0,51	1,26	0,70	0,91

On voit qu'après les sept premiers jours de traitement, l'acidité, l'urée (par litre), l'acide urique et les purines ont leur chiffre abaissé. La seconde partie

du traitement avait été reprise du 20 au 27 décembre. Les urines ne sont analysées que quatre jours après (le 31 décembre). Aussi voit-on les taux respectifs de l'urée, de l'acide urique et des purines remonter notablement.

La malade n'a plus ressenti aucune douleur dès le septième jour du traitement.

OBSERVATION XIII

(Personnelle.)

Rhumatisme chronique.

C..., Henri, cinquante-sept ans, mécanicien.

Pas d'antécédents héréditaires à retenir.

Bonne santé dans l'enfance. Mais depuis quinze ans environ ressent des douleurs assez violentes dans les jambes surtout, et lorsque le temps est humide.

Bon état général.

Rien aux poumons ni au cœur.

Depuis quinze jours, les douleurs sont réapparues plus violentes. L'aspirine, que le malade prend d'ordinaire, ne calme pas cette fois ces douleurs.

22 novembre. — On essaie le citrosalicylate de pipéraziné donné en granulés (1 gr. 40 par jour) pendant sept jours.

Les urines sont examinées avant le traitement, au troisième jour et au huitième.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
22 novem.	1.500	0,49	0,73	7,93	11,89	0,24	0,36	0,60	0,90
25 —	1.500	0,40	0,60	9,60	14,40	0,10	0,15	0,42	0,65
29 —	1.800	traces		11,52	20,73	0,42	0,75	traces	

Le médicament ne semble avoir déclenché la « débâcle » urique qu'au huitième jour. C'est à ce jour, en effet, que le chiffre de l'urée et celui de l'acide urique augmentent dans l'urine.

D'ailleurs, au point de vue clinique, les douleurs que ressentait le malade n'ont diminué qu'au neuvième jour après le début du traitement.

OBSERVATION XIV

(Service du professeur Teissier.)

Rhumatisme chronique.

M..., Claude, soixante ans, concierge.

Entre à l'hôpital pour douleurs du membre inférieur droit.

Aucun antécédent digne de mémoire.

A toujours été d'une bonne santé. Ethylisme prononcé : 4 litres de vin par jour, avoue le malade.

Depuis cinq ans, douleurs à peu près continuelles au membre inférieur droit.

A l'heure actuelle, le malade marche très péniblement et est obligé de s'aider d'une canne. C'est un homme encore obèse, au teint rouge, encore gros mangeur en ce moment.

Aux poumons. — Quelques sibillances disséminées.

Au cœur. — Bruits normaux.

Urines. — Ni sucre, ni albumine.

Avant d'essayer le citrosalicylate de pipérazine, on prélève 5 centimètres cubes de sang au malade et on dose l'urée, l'acide urique et les purines dans l'urine des vingt-quatre heures.

Le médicament est pris en comprimés de 0 gr. 30 (trois par jour), pendant dix jours. Pendant les deux premiers jours, le malade se plaint de quelques renvois acides sur-

venant après avoir avalé un comprimé. Ces troubles disparaissent d'ailleurs rapidement.

Après huit jours de suspension de traitement, le citro-salicylate est repris pendant huit jours sous la même forme et à la même dose que la première fois.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
19 octobre	2,500	0,38	0,95	3,75	9,35	0,14	0,31	0,22	0,50
27 novem.	2,300	0,90	1,95	7,68	17,64	0,12	0,27	1,00	2,03
12 —	2,800	»	»	6,40	17,92	0,19	0,46	0,46	1,24

L'acidité est abaissée (0) après le deuxième traitement. Mais l'urée et l'acide urique n'ont pas subi grande modification.

Au point de vue clinique, le malade ne semble pas avoir bénéficié très sensiblement du traitement. Rémission des douleurs pendant l'administration du médicament, mais reprise dans l'intervalle.

D'ailleurs, nous n'avions pas affaire à un uricémique ; l'acide urique de son sang est à un taux minime :

Acide urique pour 1.000 : 0 gr. 023.

OBSERVATION XV

(Service du professeur Teissier.)

Rhumatisme chronique déformant.

M..., Marie, soixante ans, concierge.

Vient pour rhumatisme.

Antécédents généraux. — Père mort accidentellement. Mère morte à soixante-huit ans dans une maison de vieillards. Un frère mort accidentellement.

Antécédents personnels. — Mariée à trente-trois ans. Mari alcoolique, mort à cinquante-deux ans. Enfants morts à trois et quatorze mois, de méningite. Deux enfants vivants.

Pas de maladies antérieures, mais, durant toute sa vie, a subi la misère, les privations et les mauvais traitements. Dès l'âge de dix ans, la malade travaille la terre, travail au-dessus de ses forces. A cette époque, apparition d'une gibbosité.

La malade habita la campagne pendant trente-six ans. Elle vint à Lyon il y a dix-huit mois. Depuis, elle vit dans un local humide et sombre.

Il y a deux ans, apparut une déformation au médius droit, puis, il y a onze mois, à l'index droit. Les dernières phalanges de ces deux doigts sont rejetées en dehors.

Déformation analogue aux deux pieds.

Gibbosité régulière, étendue à toute la colonne et non douloureuse.

Rien aux poumons, ni au cœur. Température à l'entrée : 37 degrés. Tension : 16,5/8 au Recklinghausen.

On donne 0 gr. 90 par jour de citrosalicylate de pipérazine, en comprimés.

Les urines ont été analysées avant le traitement et l'on a dosé l'acide urique dans le sang.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
4 novem.	2.100	0,25	0,52	6,65	13,96	0,15	0,31	0,50	1,05
12 —	2.100	0,40	0,84	4,22	8,86	0,36	0,75	0,40	0,84

L'urée et les purines ont diminué.

Dans le sang, on trouve :

Acide uriqué pour 1.000 : 0 gr. 060.

La malade sort de l'hôpital avant que l'on ait pu terminer une deuxième dose de médicament.

On ne constate pas de changement ; aucune action sur les déformations.

OBSERVATION XVI

(Service du professeur Teissier.)

Rhumatisme déformant.

B..., Françoise, couturière, cinquante-cinq ans.

Vient pour douleurs rhumatoïdes du genou gauche.

Antécédents généraux. -- Père mort à quarante-cinq ans d'accident. Avait toujours eu une très bonne santé. Mère morte à soixante-dix ans de « catarrhe ». Neuf frères ou sœurs. Un frère mort à quatorze ans de méningite, un autre à neuf ans du croup. Six frères ou sœurs vivants et bien portants (ni rhumatisme, ni syphilis). Tous les collatéraux sont en bonne santé.

Antécédents personnels. — A dix ans, croup. A vingt ans, fièvre typhoïde, sans complications. Réglée de quinze à cinquante et un ans. Ni enfant, ni fausse-couche. Dit n'avoir jamais toussé. Début des douleurs rhumatismales vers quarante ans, insidieusement, sans fièvre. Ces douleurs se sont tout d'abord localisées aux pieds, puis aux membres supérieurs (mains, coudes, épaules). Depuis peu, douleurs cervicales et lombaires. Enfin, actuellement, depuis un mois et demi, les douleurs commencèrent dans les genoux.

La malade a commencé à souffrir à Chambéry, où elle habitait un appartement très sec, puis à l'Arbresle, dans un appartement ensoleillé et dans lequel on n'a jamais fait de réparations. N'a jamais habité dans le plâtre frais.

A l'entrée, ankylose complète des poignets, des deux côtés. A droite, ankylose métacarpo-phalangienne. Ankylose presque absolue des doigts, sauf de l'index. A gauche, ankylose du pouce, grosse limitation des mouvements des

autres doigts. Léger degré d'*hallux valgus*. Nodosités au niveau de chacune des articulations phalangiennes. Coude droit ankylosé à angle droit. Flexion à 15 degrés environ. Pronation et supination nulles. Coude gauche normal. Limitation des mouvements de l'épaule des deux côtés, avec atrophie des muscles de la ceinture scapulaire. Ankylose complète du rachis. Les deux hanches sont soudées. Le genou gauche est actuellement douloureux, chaud, les mouvements sont impossibles.

Poumons. — 0.

Cœur. — Pointe dans le V^e espace, bat à un travers de doigt en dedans de la ligne mamelonnaire. Choc précordial senti sur une large surface. Bruits normaux. Pouls à 128. Battements de l'aorte abdominale très nets. Pas de Durozier.

Température. — 14,5/9 au Pachon:

Abdomen. — Foie abaissé. Selles normales. Langue bonne. Dentition défectueuse. Réflexes oculaires normaux. Réflexe rotulien légèrement exagéré à droite. Autres réflexes tendineux impossibles à chercher. Taches chamois à l'angle interne des paupières. Pas de cercle périkératique.

Les urines ont été analysées dans le service, le 10 octobre 1920, au point de vue urée et chlorures.

VOLUME	URÉE		Na Cl	
	PAR LITRE	Par 24 heures	PAR LITRE	Par 24 heures
1.300	11,01	14,31	7,48	9,72

Les douleurs du genou gauche demeurant vives, la malade souffrant beaucoup la nuit, on décide le traitement au citrosalicylate de pipérazine.

On administre 1 gr. 20 par jour, en quatre comprimés de 0 gr. 30.

On a fait le dosage de l'acidité, de l'urée, de l'acide urique et des purines dans l'urine, de l'acide urique dans le sang.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
19 Octob.	1.600	Traces		9,47	14,20	0,31	0,47	0,30	0,47
27 —	1.100	0,69	0,76	14,08	15,49	0,80	0,88	0,80	0,88

Dans le sang :

19 octobre. — Acide urique : 0 gr. 012 pour 1.000.

27 octobre. — Acide urique : *traces*.

On constate donc la disparition de l'acide urique du sang. Parallèlement, l'urée, l'acide urique et les purines ont augmenté dans l'urine.

Le citrosalicylate de pipérazine a agi sur l'élément douleur. La malade souffre moins de son genou.

Aucun changement sur les déformations.

On donne une nouvelle dose du médicament pendant encore huit jours.

OBSERVATION XVII

(Service du Dr Goullioud.)

Rhumatisme déformant.

P..., Marie, cinquante-six ans, ménagère.

Entre à l'hôpital pour tumeur mixte de la parotide.

Pas d'antécédents particuliers à signaler.

Depuis sept à huit ans, a remarqué que ses mains étaient douloureuses, la droite surtout. Peu à peu la gêne fonctionnelle devint plus marquée. Les doigts (annulaire et auriculaire surtout) se rétractèrent peu à peu en flexion.

Aujourd'hui, impotence à peu près complète de l'avant-

bras et de la main droite. La malade ne peut s'habiller sans aide. Peu de douleur actuellement.

On fait prendre à la malade 0 gr. 90 de citrosalicylate par jour, en trois comprimés, et cela pendant huit jours.

On dose l'acide urique dans le sang, avant et après le traitement :

Acide urique pour 1.000.

4 novembre. — 0 gr. 025.

12 novembre. — 0 gr. 018.

Cessation complète des douleurs. Pas de modification fonctionnelle.

OBSERVATION XVIII

(Service du professeur Roque.)

Cirrhose alcoolique.

Nous relatons cette observation qui nous a paru curieuse. Après huit jours de traitement, on ne trouve aucune modification des éléments de l'urine. De même, dans le sang, le taux de l'acide urique n'a pas varié. Enfin, on ne trouve pas trace d'acide salicylique dans l'urine. Après enquête, nous apprenons que le malade, sur vingt-huit comprimés qu'il aurait dû absorber, n'en a pris que huit.

T..., Georges, trente-cinq ans, tailleur de pierres.

Entre à l'hôpital pour faiblesse, parce que les digestions se font mal et que son ventre enfle.

Antécédents héréditaires. — Père mort accidentellement. Mère morte à cinquante et un ans, d'affection inconnue. Trois frères.

Antécédents personnels. — Pas d'affection de l'enfance. Maladies vénériennes : blennorragie et syphilis. Opéré d'un

bubon à l'aîne droite, il y a vingt et un ans. A servi aux Colonies et en a rapporté du paludisme. Ethylisme avoué.

Le malade porte, à la face antérieure de la jambe droite, la cicatrice d'un accident datant de 1914. Il y eut en même temps fracture (probablement Dupuytren). Lorsque le malade fatigue, sa jambe enfle.

Il y a un mois et demi, s'est senti faible, ne pouvait plus marcher, car ses jambes, disait-il, se refusaient à le porter. Inappétence complète. Vomissements. Diarrhée, ayant duré une douzaine de jours. A cette époque, selles décolorées, couleur mastic, très malodorantes. Peu à peu, le ventre se met à enfler. Un médecin qui examine le malade fait le diagnostic de péritonite bacillaire au début et conseille un séjour à l'hôpital.

A l'examen, malade ne présentant pas un mauvais état général. Cependant, il aurait maigri depuis un mois et demi, se plaint d'une asthénie marquée. Pas de subictère, ni des téguments, ni des conjonctives. Lorsqu'on découvre le malade, on se trouve en présence d'un abdomen augmenté de volume, mais présentant plutôt le type en obusier. Quelques vergetures à sa surface. Circulation complémentaire à type inférieur.

A la percussion, sensation de flot. Matité en croissant, remontant jusqu'à l'ombilic. Déplacement du liquide suivant les positions du malade. Rate légèrement augmentée de volume. Foie aussi.

Actuellement, après une poussée ascitique, le malade semblait aller mieux. Soudain, il est repris de troubles gastro-intestinaux aigus : vomissements bilieux, intolérance gastrique absolue, diarrhée (sept à huit selles par jour), coliques violentes. Le malade, ne s'alimentant pas, s'est beaucoup affaibli.

On donne 1 gr. 20 de citrosalicylate de pipérazine, en quatre comprimés de 0 gr. 30, pendant sept jours.

On dose l'acide urique dans le sang, avant et après l'épreuve.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
4 novem.	2.000	1,03	2,06	8,96	17,92	0,40	0,80	0,80	1,60
12 —	1.100	1,96	2,15	8,19	9,00	0,12	0,13	0,60	0,66
15 —	2.900	0,93	2,69	5,70	16,53	0,12	0,34	0,32	0,92

Sang :

Acide urique pour 1.000, le 4 novembre : 0 gr. 025.

— — le 12 novembre : 0 gr. 025.

Le 12 novembre, date à laquelle le malade aurait dû avoir pris 10 grammes de citrosalicylate de pipérazine, on constate que, dans les urines, l'acidité et l'urée n'ont pas varié. De même, dans le sang, le taux de l'acide urique est resté le même. Mais, sachant que le médicament n'a pas été pris régulièrement par le malade, on le fait surveiller.

Le 15 novembre, nouveau dosage et, cette fois, l'acidité, l'urée, l'acide urique et les purines ont leur chiffre abaissé sensiblement.

OBSERVATION XIX

(Service du professeur Roque.)

Néphrite hydropigène.

M..., Constant, dix-neuf ans, chauffeur.

Rentre à l'hôpital pour albuminurie et œdème prononcé de la face et des membres.

Antécédents héréditaires. — Père âgé de cinquante ans, a eu une pleurésie très grave. Mère souffrant beaucoup de varices. Deux frères et une sœur. Un frère de constitution faible (a eu un mal de Pott).

Antécédents personnels — Aucune maladie d'enfance.

Depuis un mois environ s'est aperçu de troubles gastriques, d'un œdème léger de la face, très variable, diminuant ou se propageant même aux membres. En même temps, le travail devint pénible. Le malade se sentait très fatigué.

Il y a dix jours, le malade cessa de travailler, l'œdème se propageant de plus en plus. Aucun phénomène oculaire. Deux jours après, le malade consulte un médecin qui prescrit de la théobromine et des boissons diurétiques.

A l'heure actuelle, l'œdème a presque disparu, sauf sur la face dorsale des deux pieds, où il est encore bien prononcé.

Aux poumons. — Râles de bronchite disséminés. Sibillances. Respiration soufflante. A la base droite, petits râles crépitants à la fin de l'inspiration,

Au cœur. — La pointe bat dans le IV^e espace, est peu perceptible. Les bruits sont normaux, mais faibles. Pas de galop. Quelques intermittences. Pouls à 74.

Urines. — Gros disque d'albumine.

Analyse d'urines le 30 septembre 1920.

Volume . . .	2,100	Coefficient azo-	
Densité . . .	2,012	turique . . .	76
Urée	13 p. 1.000	NaCl	0,70 p. 1.000
Acidité	1,32 —	Albumine . . .	3,50 —
Azote uréique .	5,98 —	Sucre	0
Azote total : .	7,90 —	Urobiline . . .	traces
Purines	0,80 —	Purines	3,03

On donne 1 gr. 20 de citrosalicylate de pipérazine en comprimés (quatre par jour de 0 gr. 30), pendant sept jours.

L'acide urique est dosé dans le sang.

L'acidité, l'urée, l'acide urique et les purines sont dosées dans l'urine avant le traitement, à la fin et huit jours après.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
4 novem.	1,150	1,67	7,70	10,24	11,88	0,87	1,00	1,40	1,61
12 —	1,200	1,72	2,06	9,72	11,66	0,19	0,22	0,90	1,08
13 —	1,200	1,37	1,64	8,83	10,59	0,27	0,32	0,80	0,96
20 —	1,500	1,47	2,20	8,06	12,03	0,19	0,28	0,76	1,14

Dans le sang :

4 novembre, acide urique pour 1.000 : 0 gr. 025.

12 novembre, acide urique pour 1.000 : 0 gr. 018.

Le malade est très amélioré. Il urine davantage. Les œdèmes ont diminué. Le 15 novembre, ils ont disparu à peu près complètement.

Malgré la présence d'albumine dans les urines, le médicament n'a causé aucun trouble chez le malade.

Au dernier jour de l'administration du médicament (12 novembre), l'urée, l'acide urique et les purines ont diminué. Huit jours après, le malade n'ayant pas eu, pendant ce laps de temps, de citrosalicylate de pipérazine, les quantités de ces éléments n'ont pas beaucoup varié. Cependant l'acidité a diminué.

On donne encore le médicament pendant huit jours, à la même dose que la première fois.

OBSERVATION XX

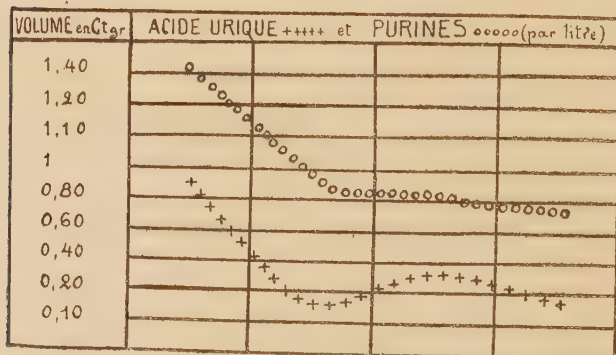
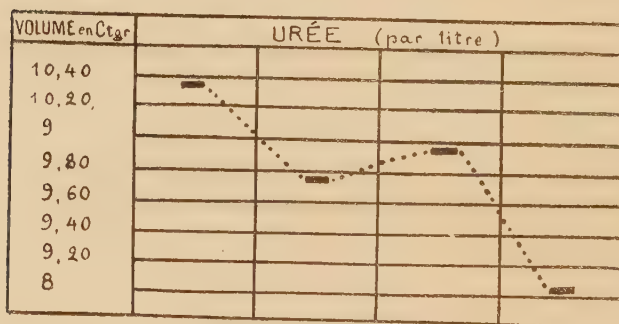
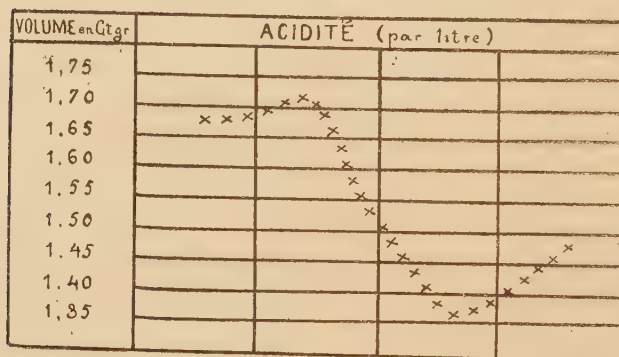
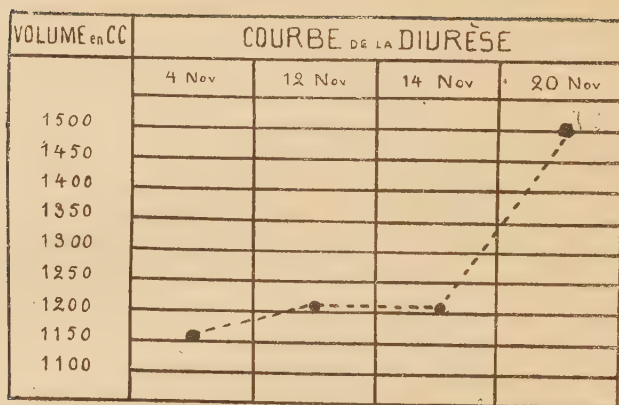
(Service du Dr Chabaliér.)

Néphrite urémigène.

T..., Francisque, quarante-neuf ans, teinturier.

Entre à l'hôpital pour albuminurie, crampes douloureuses du mollet droit.

Antécédents héréditaires. — Père mort de bronchite.



OBSERVATION XIX.

Pendant l'administration du citrosalicilate de pipérazine,

Mère bien portante. Un frère et une sœur bien portants.

Antécédents personnels. — Ne signale rien jusqu'en 1914. Mobilisé au début de la guerre, ne peut continuer son service. A ce moment, maux de cœur, asthénie, dyspnée, œdème malléolaire. Réformé le 11 janvier 1915 pour néphrite aiguë. Reste alors huit mois au lit. Peut ensuite reprendre son travail d'une façon à peu près normale jusqu'en septembre 1918. A ce moment, crampes continuelles dans le mollet droit, qui obligent le malade à interrompre son travail depuis un an.

Albuminurie constante depuis 1914.

2 septembre 1920. — Le malade ayant eu quelques troubles digestifs dans la journée, ressent dans la soirée un point douloureux intense, siégeant dans la fosse iliaque gauche. La douleur dure environ deux heures. Ces crises se répètent tous les jours, débutant entre 8 et 10 heures du soir, durant toute la nuit. Les journées sont calmes. Ces crises deviennent de plus en plus violentes en intensité et aussi plus longues.

A l'entrée, malade présentant un bon état général, sans amaigrissement.

Aux poumons. — Rien d'anormal.

Cœur. — Pointe dans le V^e espace. Bruits normaux. Pouls tendu. Tension :

Maximum : 19 ; minimum : 13 (Recklinghausen).

Maximum : 20 ; minimum : 14 (Pachon).

Urines. — Disque d'albumine.

Le malade est mis au régime lacto-végétarien.

15 octobre. — Dans les urines, on ne trouve plus d'albumine. Tension :

Maximum : 19 ; minimum : 11 (Recklinghausen).

Maux de tête persistants, crampes, sensation de cryesthésie dans les membres inférieurs.

23 octobre. — Dans la nuit, le malade a fait un léger ictus. Parésie du membre supérieur droit avec troubles de la parole. Pas d'hémi-paralysie faciale.

24 octobre. — Troubles psychiques : le malade, hébété, ne semble pas comprendre ce qu'on lui dit. Au cours de la nuit, il se promène dans la salle, en somnambule.

25 octobre. — Prise de sang (7 centimètres cubes) pour dosage de l'acide urique.

On dose l'acidité, l'urée, l'acide urique et les purines dans les urines des vingt-quatre heures.

DATES	VOLUMES	ACIDITÉ		URÉE		ACIDE URIQUE		PURINES	
		par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
26 novem.	1,600	1,22	1,95	12,28	19,64	0,22	0,35	0,74	1,20
27 —	1,600	0,49	0,78	13,19	21,10	0,07	0,11	0,65	1,04
28 —	1,600	0,49	0,78	7,68	12,28	0,13	0,20	0,71	1,13
29 —	1,600	0,70	1,12	7,04	11,26	0,34	0,54	0,82	1,31
30 —	1,800	0,60	1,62	6,40	11,62	0,10	0,18	0,90	1,08
2 décem.	2,000	0,49	0,98	5,12	10,24	0,14	0,28	0,70	1,40
4 —	2,000	0,98	1,96	5,70	11,52	0,19	0,38	0,74	1,48

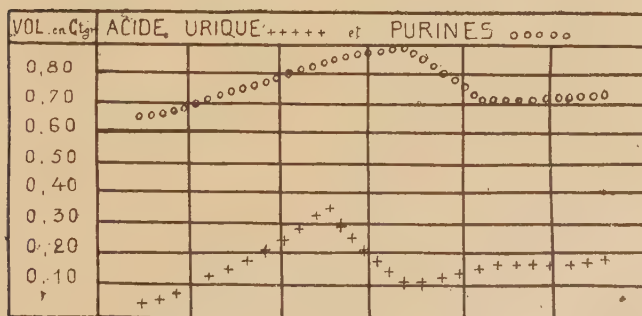
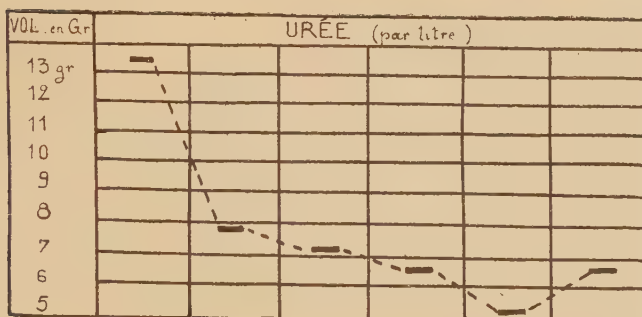
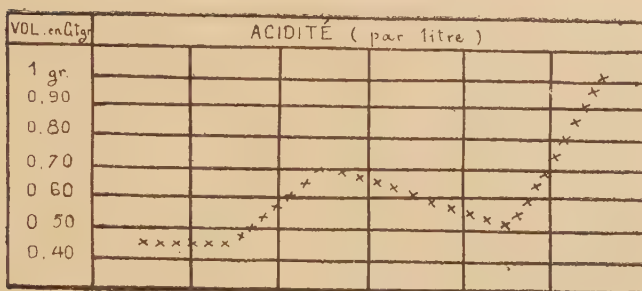
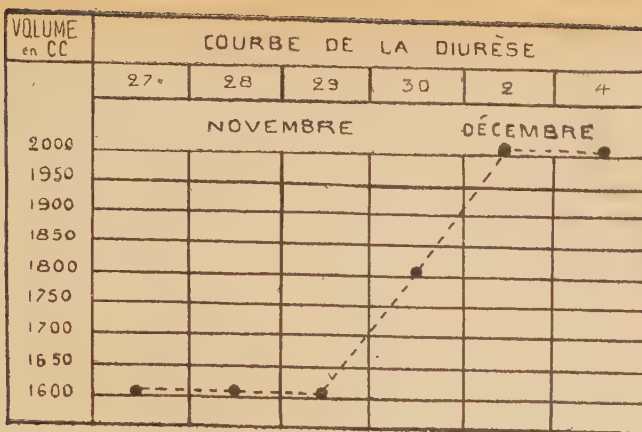
Dans le sang, nous obtenons les chiffres suivants :

26 octobre. — Acide urique pour 1.000 : 0 gr. 050.

4 novembre. — Acide urique pour 1.000 : 0 gr. 054.

Les chiffres journaliers nous montrent que, dès le deuxième jour, le taux de l'urée s'élève pour s'abaisser ensuite progressivement. Le maximum, pour l'acide urique, coïncide avec le quatrième jour du traitement. Mais on voit que, dans le sang, le chiffre de l'acide urique est un peu plus élevé après les sept jours de traitement. C'est qu'il s'agit d'un urémique dont le rein est altéré depuis plusieurs années.

Au point de vue clinique; le malade, sans conteste, a bénéficié de la médication. Il urine davantage, se déclare mieux, les maux de tête ont diminué.



OBSERVATION XX.

Pendant l'administration du citrosaliçylate de pipérazine

RÉSULTATS

Quelles sont les modifications obtenues *dans le sang* après administration du citrosalicylate de pipérazine ?

Dans plusieurs cas, nous avons vu que, au bout de sept jours de traitement, on ne trouvait plus que des traces d'acide urique. En tous cas, d'une façon générale, nous avons enregistré un abaissement du taux de l'acide urique dans le sang.

Dans l'urine, l'acidité, l'urée, l'acide urique et les purines sont abaissés. Il faut remarquer qu'il se produit une décharge urique vers le troisième jour. Ce fait est particulièrement mis en relief dans les observations IV, V, XIX et XX.

Le volume de l'urine est augmenté.

Au point de vue clinique, en classant par séries les affections où nous avons essayé le citrosalicylate de pipérazine, nous avons remarqué :

1° *Dans la goutte*, dès le troisième jour, diminution de la douleur et des phénomènes locaux ;

2° *Dans la lithiase rénale*, augmentation du volume des urines ;

3° *Dans le rhumatisme déformant*, action portant sur l'élément douleur.

4° Enfin, dans le rhumatisme chronique, la sciatique, le lumbago, sédation des phénomènes douloureux.

V. — ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Sous sa forme solide, le citrosalicylate de pipérazine peut s'employer en comprimés et en granulés. Les comprimés sont dosés à 0 gr. 30 et facilement solubles dans l'eau. La forme granulée offre l'avantage de former avec l'eau une solution effervescente, agréable au goût.

La dose moyenne de médicament nous a paru être de 1 gr. 20 à 1 gr. 40 environ. Si l'on veut prendre le citrosalicylate de pipérazine en comprimés, on pourra donc absorber deux comprimés de 0 gr. 30 avant chacun des deux principaux repas, avec un peu d'eau. En granulés, on devra prendre deux cuillerées à café avant chacun des repas (équivalant sensiblement à 1 gr. 40).

Nous avons toujours administré le médicament par doses « réfractées ». Le traitement était poursuivi pendant huit jours. Puis, le malade s'interrompait pendant le même laps de temps, pour recommencer pendant huit jours encore. L'action du citrosalicylate de pipérazine nous a paru devoir être ainsi plus active.

Il ne peut être question de *toxicité* pour ce médicament. En aucun cas, nous n'avons observé de trouble chez nos malades. L'appétit n'était pas modifié. Contrairement à ce qui est signalé au sujet de la pipérazine, même dans les cas de néphrite, nous n'avons remarqué aucun incident, bien au contraire.

CONCLUSIONS

I. Le citrosalicylate de pipérazine est un composé nouveau, défini, stable, soluble à 17 degrés dans l'eau, à raison de 3 gr. 75 pour 100.

II. D'après ce que l'on sait de la théorie de l'uricémie, chacun de ses constituants est apte à jouer un rôle dans le traitement de cette diathèse.

III. L'expérimentation pharmacodynamique montre que le citrosalicylate de pipérazine augmente l'excrétion d'acide urique chez l'animal rendu artificiellement uricémique.

IV. Les résultats cliniques sont du même ordre :

Chez les malades où le citrosalicylate de pipérazine a été expérimenté, nous avons trouvé les résultats suivants :

Amélioration de l'état général.

Dans le sang, diminution ou même disparition de l'acide urique.

Dans l'urine, au début de l'administration du médicament, décharge d'urée et d'acide urique, puis diminution notable.

V. Le citrosalicylate de pipérazine a toujours été bien toléré jusqu'à la dose de 1 gr. 40 par jour, pris pendant huit jours. Nous n'avons observé aucun trouble digestif, aucun accident urinaire, même chez les néphritiques.

VI. Le citrosalicylate de pipérazine se prête à toutes les formes. Au point de vue de l'agrément du malade, la forme en comprimés ou en granulés nous a paru la meilleure. Les granulés offrent l'avantage de faire absorber, en même temps que le médicament lui-même, une assez grande quantité de liquide.

En résumé, le citrosalicylate de pipérazine s'est montré un bon médicament, efficace et inoffensif dans toutes les manifestations uricémiques.

<i>Vu :</i>	<i>Vu :</i>
LE DOYEN,	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
JÉAN LÉPINE	ROQUE

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 22 janvier 1921.
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ATTAIX, *la Pipérazine* (thèse de Paris, 1895-1896).
- BARDET, *les Nouveaux Remèdes*, 1893, p. 210; *Bull. gén. de Thérapeutique*, 1901, t. CXLI, p. 918; *Société therap.*, 1891.
- BIESENTHAL, *Berl. Klin. Woch.*, 1891, n° 2, p. 754; 1893, n° 30, p. 805.
- BIESENTHAL et SCHMIDT, *Berl. Klin. Woch.*, 1891, t. XXVIII, p. 1214-1231.
- BOCK, *Therap. Monatsh.*, 1891.
- BOHLAND, *Therap. Monatsh.*, 1894, t. VIII, p. 200.
- BOYMOND, *Soc. therap.*, 1891.
- BRADFORD, *Medic. news*, 1892, vol. LXI, p. 578.
- BRENTA, *Quelques sels de pipérazine* (thèse de Montpellier, 1907-1908).
- BRIK, *Wiener Med. Blät.*, n°s 49 et 50.
- Bull. gén. therap.*, 1901.
- Codex français*, supplément de 1920, p. 10 et 11.
- C. R. de la Soc. de Biologie*, mai et octobre 1920.
- CLIN, *Journal des Laboratoires* : le Solurol.
- DELPEUCH, *la Goutte et le Rhumatisme*, 1900.
- DORLENCOURT, *Paris médic.*, 1911-1912, p. 170.
- EBSTEIN, *Experin*. Wiesbaden, 1891.
- EBSTEIN et SPRAGUE, *Virchow's Arch.*, 1891, vol. CXXV, fasc. II.
- FAWCETT, *Guyz's hospital rep.* 1894-1895, t. XXXVI, p. 67.
- FEARNLY, *Brit. Med. Journ.*, 1899, 30 décembre.
- FEITH, th. de Bonn, 1900.
- FISHER, *Pharm. Zeit.*, 1890, p. 128.
- FLORAND et FRANÇOIS, *la Goutte et l'Obésité*, 1920.

- GAUTIER, *Chimie minérale*, 1896.
GOODBODY, *Brit. Med. Journ.*, 1896, II, p. 901.
GOODHART, *Pratic.*, 1907, t. LXXVI, p. 9; 1909, t. LXXVIII
p. 10.
GORDON, *Congrès de Rome*, 1894; *Brit. Med. Journ.*, 1884, I
1791; *Brit. Med. Journ.*, 1893, p. 271.
GRIFFIN, *Presse médicale*, 1902, II, 1919.
GRIGAUT (A.), Procédé colorant pour dosage de l'acide urique
dans le sang (*C. R. Soc. Biol.*, octobre 1920),
HILDEBRANDT, *Thérap. Monatsk.*, 1894, 10-13.
HENBACH, *Polter monats*, 1894, p. 561.
HOVEN, *Deut. Med. Zeit.*, 1898, n° 54.
Journal de pharmacie et de chimie, 1902.
Journal des Praticiens, 6 novembre 1920, p. 715.
KLIPP, *Weeck Nederl.*, 1897, n° 94.
LAMBLING, *Précis de Biochimie*, 1919, passim.
MANQUAT, *Traité élém. de Thérap.*, 1920, t. III, p. 333 et suiv.
MARAMALDI, *Gior. intern. med.*, 1897, t. XIX, p. 903.
MENDELHSON, *Berl. med. Gesell.*, 1892, t. XXIII, p. 52.
MORDHORST, *Ther. Monatsk.*, 1896, t. X, p. 210.
NOYNIHOFF, *Nouveaux Remèdes*, 1895, p. 156.
ORTOWSKY, *Z. K. M.*, 1900, t. XL, p. 331.
PERETTI, *Ther. Monatsk.*, 1891, p. 244.
POEHL, *Berl. Ber.*, 1891, p. 359.
ROBIN, *Bul. gén. Thérap.*, 30 octobre 1902.
RÖHRIG, *Ther. Monatsk.*, 1893, t. VIII.
ROSENHEIM, *The Lancet*, juillet 1898.
SALKOWSKI, *A. G. P.*, 1894, t. LVI, p. 349.
SCHULTZE, *Ther. Monat.*, 1891, p. 244.
SCHMIDT, *Chem. Gesellsch.*, t. XXIV, p. 24.
STEWART, *Med. News.*, 1896, t. LXVIII, p. 359.
TYSON (I.), *Ther. Gaz.*, novembre 1893.
UMPFENBACH, *Ther. Monatsk.*, p. 248.
VICARIO, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1902, p. 265.
VOGEL, *Zeit. Med.*, t. XXIV, p. 257.
WAUCOMONT, *Arch. Pharm.*, 1912, t. XXI, p. 369.
WITZBACH, *Münch. Med. Woch.*, 1893, t. XL, p. 531.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION.	9
CHAPITRE PREMIER. — L'acide urique. Ses origines.	11
CHAPITRE II. — Les dissolvants de l'acide urique	19
CHAPITRE III. — Le citrosalicylate de pipérazine	38
I. Etude chimique	38
II. Etude physico-chimique du citrosalicylate de pipé- razine	47
III. Etude pharmacodynamique	48
IV. Etude clinique	52
Observations	55
Résultats	92
V. Etude pharmacologique	93
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97

